

**Einflussfaktoren für die Überlebenszeit von Patienten  
mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC)  
im Stadium IIb, IIIa und IIIb unter einem  
neoadjuvanten Therapiekonzept**

**Gunther Alfons Öhlschläger**

**Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen**

**Aus der Ruhrlandklinik Essen Heidhausen**

**Einflussfaktoren für die Überlebenszeit von Patienten  
mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC)  
im Stadium IIb, IIIa und IIIb unter einem  
neoadjuvanten Therapiekonzept**

**Inaugural - Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen**

**Vorgelegt von  
Gunther Alfons Öhlschläger  
aus Mannheim**

**2008**

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Michael Forsting

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Helmut Teschler

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Max Ernst Scheulen

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Februar 2009

# Inhaltsverzeichnis

<b>Kap.</b>		<b>Seite</b>
<b>1.</b>	<b>Literaturübersicht .....</b>	<b>6</b>
1.1	Definition.....	6
1.2	Stadieneinteilung .....	6
1.3	Epidemiologie .....	9
1.4	Ätiologie.....	10
1.5	Histologie .....	10
1.6	Diagnostik .....	12
1.6.1	Diagnosemethoden .....	12
1.6.2	Anamnese .....	12
1.6.3	Klinische Untersuchung .....	13
1.6.4	Bildgebende Verfahren.....	13
1.6.5	Diagnostische Methoden zur Bestimmung der Histologie.....	14
1.7	Therapie.....	16
1.7.1	Therapiemodalitäten .....	16
1.7.2	Therapiemöglichkeiten in Abhängigkeit vom Tumorstadium .....	17
1.7.2.1	Stadium IA (T1N0M0) und Stadium IB (T2N0M0) .....	18
1.7.2.2	Stadium IIA (T1N1M0) und Stadium IIB (T2N1M0, T3N0M0).....	19
1.7.2.3	Stadium IIIA (T3N1M0, T1-3N2M0) .....	20
1.7.2.4	Stadium IIIB (jedes T N3M0, T4 jedes N M0) .....	21
1.7.2.5	Stadium IV (jedes T jedes N M1).....	21
1.8	Prognose .....	22
<b>2.</b>	<b>Zielsetzung .....</b>	<b>23</b>
<b>3.</b>	<b>Patienten und Methode .....</b>	<b>24</b>
3.1	Patienten .....	24
3.2	Erfasste Parameter .....	24
3.3	Datenerfassung und statistische Auswertung .....	25

<b>Kap.</b>		<b>Seite</b>
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>26</b>
4.1	Alter und Geschlecht der Patienten .....	26
4.2	Histologie .....	28
4.3	TNM-Klassifikation .....	29
4.4	Stadien .....	32
4.5	Lokalisation .....	34
4.6	Behandlung.....	35
4.7	Überlebenswahrscheinlichkeit.....	36
4.7.1	Abhängigkeit von Alter und Geschlecht .....	36
4.7.2	Abhängigkeit von der Histologie.....	38
4.7.3	Abhängigkeit von der TNM-Klassifikation.....	39
4.7.4	Abhängigkeit vom Stadium.....	44
4.7.5	Abhängigkeit von der Lokalisation .....	47
4.7.6	Abhängigkeit von der Art der Resektion.....	48
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>49</b>
5.1	Studien zur Prognose des NSCLC.....	49
5.2	Alter und Geschlecht der Patienten .....	51
5.3	Histologie .....	52
5.4	TNM-Klassifikation .....	52
5.5	Stadien .....	53
5.6	Lokalisation .....	53
5.7	Behandlung.....	54
5.8	Überlebenswahrscheinlichkeit.....	55
5.8.1	Abhängigkeit von Alter und Geschlecht .....	55
5.8.2	Abhängigkeit von der Histologie.....	56
5.8.3	Abhängigkeit von der TNM-Klassifikation.....	57
5.8.4	Abhängigkeit vom Stadium.....	58
5.8.5	Abhängigkeit von der Lokalisation .....	59
5.8.6	Abhängigkeit von der Art der Resektion.....	59
5.9	Schlussfolgerung .....	60

<b>Kap.</b>		<b>Seite</b>
6.	<b>Erweiterte Zusammenfassung.....</b>	<b>61</b>
7.	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>64</b>
8.	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
9.	<b>Verzeichnis der Abbildungen.....</b>	<b>76</b>
10.	<b>Verzeichnis der Tabellen .....</b>	<b>77</b>
11.	<b>Danksagung.....</b>	<b>78</b>
12.	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>79</b>

# **1. Literaturübersicht**

## **1.1 Definition**

Unter einem Bronchialkarzinom versteht man eine bösartige Neubildung entarteter Zellen der Bronchien oder Bronchiolen. Es werden kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC = small cell lung carcinoma) und nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC = non small cell lung carcinoma) unterschieden. Zu den NSCLC zählen Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und Großzellige Karzinome. Andere Histologien sind sehr selten (Huber 2006). In etwa 60 % der operierten Fälle werden heterogene Histologien gefunden. Es können dabei Mischformen zwischen SCLC und NSCLC Bronchialkarzinomen vorliegen oder auch Histologie-Heterogenitäten innerhalb der NSCLC (Roggli et al. 1985). Während die Unterscheidung zwischen SCLC und NSCLC Bronchialkarzinom entscheidend für die Prognose ist, hat die Differenzierung der Histologie innerhalb der Gruppe der NSCLC für die Prognose keine Bedeutung (ASCO 1997, Dt. Krebsgesellschaft 1999).

Das SCLC ist gekennzeichnet durch eine geringere Tumorverdopplungszeit, hohe Mitoserate, frühzeitige Generalisation und damit verbundenen geringen Überlebenszeit von unter zwölf Monaten, unbehandelt unter drei Monaten (Albain et al. 1990, Spiegelman et al. 1989). Demgegenüber sind NSCLC charakterisiert durch eine deutlich längere Tumorverdopplungszeit, durch die Tendenz, lange lokal verdrängend bzw. lokal infiltrierend zu wachsen und später als SCLC zu metastasieren.

## **1.2 Stadieneinteilung**

Die Stadieneinteilung der Bronchialkarzinome wird üblicherweise nach der TNM-Klassifikation vorgenommen (Tab. 1). Grundlage ist die möglichst genaue Festlegung

- der lokalen Tumorausdehnung (T-Deskriptor),
- die umfassende Beschreibung des mediastinalen bzw. peribronchialen Lymphknotenstatus (N-Deskriptor) sowie
- die Bewertung im Hinblick auf Fernmetastasen (M-Status) (Huber 2006).

Tab. 1: TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms (Wittekind et al. 2002)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor $\leq 3$ cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus
T2	Tumor mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe oder Ausbreitung: Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor befällt Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Karina</li> <li>• Tumor infiltriert viszerale Pleura</li> <li>• Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge</li> </ul>
T3	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich der Sulkus-superior-Tumoren), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina oder vom Primärtumor getrennte Tumorherde im gleichen Lappen oder Tumor mit malignem Pleuraerguss
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hiluslymphknoten einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors
N2	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen, mediastinalen oder kontralateralen Hiluslymphknoten; ipsi- oder kontralateralen Skalenuslymphknoten oder in supraclavikulären Lymphknoten
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen, auch Metastasen in einem anderen Lungenlappen



Das Staging ist die Voraussetzung der Therapieplanung sowie der Prognoseabschätzung.

Metastasen des Bronchialkarzinoms treten in ca.

- 45 % in der Leber,
- 40 % in den Nebennieren,
- 35 % im Skelett,
- 30 % im ZNS und in
- 20 % in den Nieren auf (Braun et al. 2006).

Tab. 2: Stadieneinteilung, die anatomische Tumorausbreitung des Bronchialkarzinoms, wird unter Berücksichtigung von T, N, M nach den Regeln der UICC klassifiziert (Wittekind et al. 2002)

Stadium	TNM
Okkultes Karzinom	TX N0 M0
Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I A	T1 N0 M0
Stadium I B	T2 N0 M0
Stadium II A	T1 N1 M0
Stadium II B	T2 N1 M0; T3 N0 M0
Stadium III A	T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N1 M0; T3 N2 M0
Stadium III B	Jedes T N3 M0; T4 Jedes N M0
Stadium IV	Jedes T Jedes N M1

### 1.3 Epidemiologie

Das Bronchialkarzinom gehört mit einer Inzidenz von ca. 50/100.000 in Deutschland zu den häufigsten Krebserkrankungen (Huber 2006). 2005 verstarben daran in Deutschland 40.641 Menschen, 28.959 Männer (71,3 %) und 11.682 Frauen (28,7 %). Bei Männern war das Bronchialkarzinom damit für 25,8 %, bei Frauen für ca. 11,8 % aller Krebstodesfälle verantwortlich. Es ist der häufigste zum Tode führende Tumor des Mannes und mittlerweile der Frau (Statistisches Bundesamt 2006).

Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer und Frauen bei etwa 68 Jahren und entspricht in etwa dem Alter für Krebs insgesamt (Robert Koch Institut 2006).

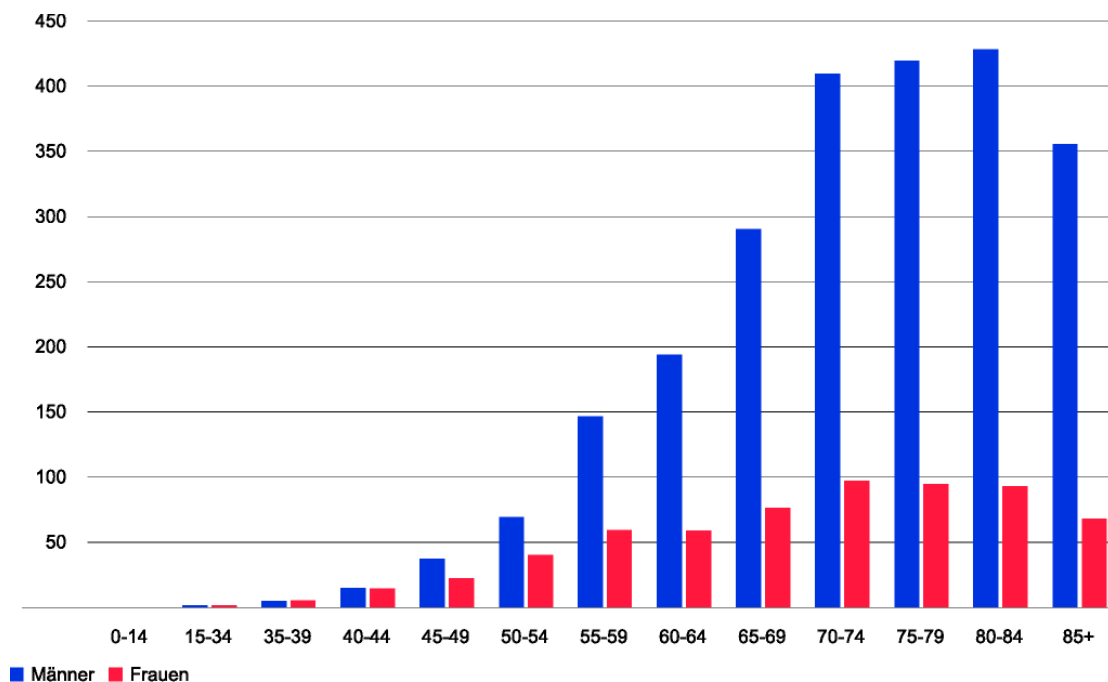


Abb. 1: Schätzung der altersspezifischen Inzidenz in Deutschland 2002: Neuerkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen (Robert Koch Institut 2006)

## 1.4 Ätiologie

Hauptursache für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms ist mit 85% das inhalative Rauchen. 8% der Krebstodesfälle sind auf überwiegend berufsbedingte pulmotrope Karzinogene wie Asbest und Uran, 5% auf die Luftverschmutzung und 2% auf andere Faktoren zurückzuführen (Samet 1993).

Das Risiko für das Auftreten eines Bronchialkarzinoms ist bei männlichen Rauchern um das 22-fache und bei weiblichen Rauchern um das 12-fache gegenüber Nichtrauchern erhöht (Shopland et al. 1990).

Von den berufsbedingten Karzinogenen hat Asbest die größte Bedeutung. Dabei ist die Asbestexposition für Nichtraucher eher ungefährlich. Das eben bedeutet das Zusammentreffen von Asbestexposition und langjährigem Rauchen zu einer Potenzierung des Karzinomrisikos auf das 90-fache im Vergleich zu Nichtrauchern. Die Latenzzeit zwischen Exposition und Tumormanifestation liegt im Mittel bei 25 Jahren (Rösler und Woitowitz 1993).

Neben kanzerogenen Expositionen spielen für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms auch genetische Faktoren eine Rolle. So weisen Angehörige von Patienten mit Lungenkarzinomen ein bis zu 2,5-fach erhöhtes Risiko auf (Müller-Höcker 2000).

## 1.5 Histologie

Von klinischer Relevanz ist vor allem die Abgrenzung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC) von den anderen Karzinomformen, die unter der Sammelbezeichnung nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC) geführt werden (Braun et al. 2006).

Die wichtigsten histologischen Typen des NSCLC sind das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und das großzellige anaplastische Karzinom mit etwa 10%. Ein kleiner Anteil der Tumore kann ein gemischtes Differenzierungsmuster zeigen, wobei insbesondere gemischte Adenokarzinome/Plattenepithelkarzinome auftreten.

In der Klassifikation der WHO wird in differenzierte und undifferenzierte Karzinome unterschieden. Zu den differenzierten Karzinomen zählen das Plattenepithelkarzinom,

das Adenokarzinom und kombinierte adenosquamöse Karzinome. Undifferenzierte Karzinome sind das kleinzellige und das großzellige Karzinom (Travis et al. 2004).

Tab. 3: Histologische Formen des Bronchialkarzinoms (Braun et al. 2006)

1. Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome	
a) Plattenepithelkarzinom	ca. 33,4 %
Subtyp: spindelzelliges Karzinom	
b) Adenokarzinom	ca. 35,8 %
- azinär	
- papillär	
- bronchioloalveolär	
- solide mit Schleimbildung	
c) Großzelliges Karzinom	ca. 10,5 %
- Riesenzelltumor	
- Klarzelltumor	
d) Seltene Subentitäten	
- adenosquamöses Karzinom	
- adenoid-zystisches Karzinom	
- mukoepidermoides Karzinom	
- Mischttumor	
2. Kleinzellige Bronchialkarzinome	
a) Oat-cell- oder lymphozytenähnlicher Typ	ca. 20,3 %
b) Intermediärer Typ	
c) Kombiniertes Typ (mit Anteilen eines Plattenepithel-, Adeno- oder großzelligen Karzinoms)	

## **1.6 Diagnostik**

### **1.6.1 Diagnosemethoden**

Die Diagnostik basiert auf der Trias Röntgen-Thorax, endobronchialer Befund und CT. Die Basisdiagnostik besteht aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Laboruntersuchungen, bildgebenden Verfahren und Untersuchungen zur histologischen Diagnostik (Braun et al. 2006). Sie dient der

- Lokalisierung (Röntgen-Thorax, Computertomographie),
- der histologischen Klassifikation (Bronchoskopie, Thorakoskopie, Mediastinoskopie, transthorakale Punktion),
- dem Ausschluss von Fernmetastasen (Sonographie des Abdomens, Skelettszintigraphie, CT bzw. MRT des Kopfes) sowie
- der Feststellung der Operabilität (Lungenfunktion, Lungenperfusionsszintigraphie / Ventilationsszintigraphie).

Weitere Diagnosemethoden sind die

- Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und
- Tumormarker: NSE, CYFRA 21-1.

### **1.6.2 Anamnese**

Bereits die Anamnese kann wichtige Hinweise geben. Zu erfragen sind die familiäre Karzinombelastung, die beruflicher Exposition (z. B. Asbest, Eternit) und persönlichen Risikofaktoren (Rauchen, Malignom in der Vorgeschichte). Unspezifische Hinweise für ein Frühstadium können Husten, Dyspnoe und Thoraxschmerz sein. Auch Auswurf, Hämoptysen, Schmerzen, Heiserkeit, Fieber und Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Normalgewichtes sind zu beachten (Braun et al. 2006).

### **1.6.3 Klinische Untersuchung**

Die klinische Untersuchung umfasst den üblichen internistischen Status unter besonderer Berücksichtigung der Thoraxorgane. Bei der Erhebung des Lymphknotenstatus stehen vor allem die supraklavikulären, die zervikalen und axillären Lymphknoten im Vordergrund (Braun et al. 2006).

### **1.6.4 Bildgebende Verfahren**

#### Röntgen-Thorax:

Die Röntgen-Thorax-Aufnahme in zwei Ebenen wird in Hartstrahltechnik ausgeführt. Ein Tumorverdacht kann erhärtet werden. Ein normaler Röntgenbefund schließt aber einen zentralen Lungen- oder Mediastinaltumor nicht aus. Entscheidend ist oft der Vergleich mit alten Röntgenbildern. Bei gleichbleibender Größe über mehr als 2 Jahre ist ein maligner Tumor unwahrscheinlich (Braun et al. 2006).

#### Thorax-CT:

Das Thorax-CT mit Kontrastmittel zeigt die genaue Tumorausdehnung und evtl. mediastinale Lymphknotenmetastasen. Es sollte mit einer Schichtdicke von 8 mm als Spiral-CT und mit Kontrastmittelgabe durchgeführt werden (Braun et al. 2006).

#### Sonographie:

Die Thorax-Sonographie dient der Abklärung thoraxwandnaher Prozesse bzw. zur Lokalisation und Größenbestimmung von Ergüssen (Braun et al. 2006).

#### Endosonographie:

Mittels endobronchialen Ultraschall (EBUS) ist eine präzise Darstellung und ggf. Punktion vergrößerter Lymphknoten möglich. Weiter verbreitet ist die transösophageale Endosonographie (EUS). In Kombination mit der Feinnadelpunktion ist meist die Differentialdiagnose von gutartig und bösartig infiltrierten Lymphknoten möglich. Die Endosonographie mit simultan durchgeführter Feinnadelaspiration dient der histologischen Sicherung und der Bestimmung des Stadiums (Braun et al. 2006).

Skelettszintigraphie:

Die Skelettszintigraphie ist nur zur Suche nach Knochenmetastasen indiziert (Braun et al. 2006).

Positronen-Emissions-Tomographie (PET):

Die PET ist ein nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren, mit der die Stoffwechselaktivität verschiedener Organe und Gewebe beurteilt werden kann (Erasmus et al. 1999).

Mit der PET können beim Bronchialkarzinom benigne und maligne pulmonale Rundherde unterschieden werden. Es gibt falsch-negative Befunde bei muzinösen, bronchioloalveolären Tumoren, bei kleinen Tumoren (< 1 cm) und neuroendokrinen Tumoren. Falsch positive Befunde finden sich bei Granulomen, entzündlichen Prozessen wie Abszessen, Pneumonie, Sarkoidose, Tuberkulomen, Aspergillomen (Braun et al. 2006).

### **1.6.5 Diagnostische Methoden zur Bestimmung der Histologie**

Bronchoskopie:

Die Bronchoskopie ist heute die beste zur Verfügung stehende Methode, Frühstadien von Bronchuskarzinomen der zentralen Luftwege zu erfassen. Sie ermöglicht die Inspektion der Atemwege bis in die Subsegmentbronchien. Außerdem erlaubt die Bronchoskopie eine Einschätzung des mediastinalen Lymphknotenstatus.

Bei endobronchial sichtbaren Tumoren oder Schleimhautveränderungen wird eine Zangenbiopsie durchgeführt. Eine transbronchiale Biopsie unter rotierender Durchleuchtung ermöglicht die histologische Sicherung auch bei peripheren Karzinomen. Mittels der transbronchialen Nadelaspiration können zytologische Präparate aus tieferliegenden Tumoranteilen gewonnen werden. Eine Bronchiallavage zur zytologischen Aufarbeitung kann sich anschließen. Als zusätzliche zytologische Methode kann der Bürstenabstrich eingesetzt werden.

In der zytologischen Untersuchung werden einzelne Zellverbände auf typische Malignitätskriterien der einzelnen Zellen untersucht. Mit diesem Untersuchungsverfahren kann zwischen kleinzelligem und nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom unterschieden sowie die Abgrenzung zu malignen Lymphomen durchgeführt werden. Durch die histopatho-

logische Analyse von gewonnenen Zellverbänden können weitere und sicherere Aussagen zum histologischen Typ gemacht werden. Auch sind an diesen Gewebsverbänden immunhistochemische Untersuchungsverfahren durchführbar (Thomas et al. 2000).

#### Pleurapunktion:

Die Pleurapunktion ist bei Pleuraerguss oder pleuraler Raumforderung indiziert. Oft ergibt die Untersuchung des Ergusses (Zytologie, Bakteriologie, Eiweißgehalt, Tumormarker) bereits wichtige diagnostische Hinweise (Braun et al. 2006).

#### Thorakoskopie:

Die Thorakoskopie ermöglicht die direkte Inspektion des Pleuraraumes und die gezielte Entnahme von Gewebeproben. Diese Untersuchung ist besonders effektiv bei sehr peripher gelegenen Lungenprozessen. Die Inspektion von Brustwand, Zwerchfell, Lunge und Mediastinum erlaubt häufig schon eine makroskopische Diagnose (Braun et al. 2006).

#### Mediastinoskopie:

Diese Untersuchung wird zum sicheren Lymphknotenstaging oder gelegentlich zur histologischen Sicherung angewandt. Erreicht werden v. a. prätracheale, paratracheale, tracheobronchiale und supracarinale Lymphknoten (Braun et al. 2006).

Neue Verfahren stellen VAMLA (Video-assistierte mediastinale Lymphadenektomie) und TEMPLA (transcervical extended mediastinal lymphadenectomy) dar.

#### Perkutane Punktion:

Die Punktion erfolgt sonographisch oder CT-gesteuert. Bei Raumforderungen ist eine CT-gesteuerte Punktion dann indiziert, wenn die Bronchoskopie keine histologische Sicherung erbrachte und der Herd für eine Punktion zugänglich ist. Indikation zur CT-gesteuerten Punktion beim Bronchialkarzinom ist die histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose (Braun et al. 2006).



## 1.7 Therapie

### 1.7.1 Therapiemodalitäten

Mit der chirurgischen Therapie, der Radiotherapie und der Chemotherapie stehen drei Behandlungsmodalitäten zur Verfügung. Deren Einsatz richtet sich nach dem Stadium (siehe Kap. 1.7.2).

#### Chirurgische Therapie:

Als operative Standardverfahren gelten die Lobektomie einschließlich ihrer Modifikationen mit angio-, bronchoplastischer Manschettenresektion, die Bilobektomie und die Pneumonektomie, während Segment-, Bisegment- und Trisegmentresektionen nur als Ausnahme vorgenommen werden sollten. Die Entscheidung zur erweiterten Pneumonektomie unter Mitnahme benachbarter Strukturen (Brustwand, Herzbeutel, Vorhof usw.) wird der intraoperativ angetroffenen Situation angepasst. Hierzu gehört auch die Erweiterung in die Bereiche der unteren Trachea (Bifurkationsresektion) und der Vena cava superior. Es muss bei der Operation immer eine systematische interlobäre und mediastinale Lymphknotendissektion durchgeführt werden.

Neben kurativen werden auch palliative Eingriffe durchgeführt, z.B. bei

- Tumorblutungen,
- poststenotische Komplikationen,
- unbeeinflussbare Schmerzen bei Tumoreinbruch in die Brustwand und
- Metastasen.

Die palliativen operativen Maßnahmen erfolgen häufig kombiniert mit der Radiotherapie, Stentimplantationen und weiteren Verfahren (Deutsche Krebsgesellschaft 2004).

#### Chemotherapie:

Die Chemotherapie nimmt einen immer größer werdenden Stellenwert in der Behandlung eines NSCLC ein. Sie wird im Rahmen der neoadjuvanten, der adjuvanten und palliativen Therapie des NSCLC eingesetzt. In Verbindung mit einer Radiotherapie kann mit der Chemotherapie das Leben von Patienten mit nicht resektablem lokal fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom des Stadiums III verlängert werden. Eine wesentliche Voraussetzung hierfür ist jedoch ein guter Leistungsindex entspre-

chend den ECOG-Graden 0 und 1. Im nicht bestrahlungsfähigen Stadium IIIB und im Stadium IV hat die Chemotherapie lediglich eine palliative Wirkung und einen nur geringen lebensverlängernden Effekt. Für Patienten, bei denen ein schlechterer Allgemeinzustand Grad 2 und mehr besteht bzw. schwere Organinsuffizienzen vorhanden sind, ist eine systemische Chemotherapie kontraindiziert.

Aus den verfügbaren Metaanalysen geht hervor, dass Cisplatin-haltige Chemotherapie-kombinationen den größten Einfluss auf die Überlebenszeit haben. Carboplatin erwies sich in dieser Indikation als vergleichbar wirksam. Wegen seines differenten Nebenwirkungsspektrums eignet es sich besonders für einige Kombinationen. Für die neuen Zytostatika Paclitaxel und Docetaxel sowie Vinorelbin wurden im prospektiven Vergleich zu Best Supportive Care signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeiten nachgewiesen (Deutsche Krebsgesellschaft 2004).

#### Radiotherapie:

Als unbedingte Voraussetzung für eine definitive, potenziell kurative thorakale Radiotherapie gelten ein guter Leistungsindex der Patienten entsprechend den ECOG-Graden 0 oder 1 (in Ausnahmefällen 2) sowie eine adäquate Lungenfunktion. Der Tumor muss auf den Thorax beschränkt sein. Patienten mit einem malignen Pleuraerguss oder Fernmetastasen sind keine Kandidaten für eine potenziell kurative thorakale Radiotherapie (ASCO 1997, Curran 2000). Die Radiotherapie wird primär als Behandlungsmodalität in den Stadien I und II mit potenziell kurativer Intention eingesetzt, wenn die Operation vom Patienten verweigert wird oder eine kardiorespiratorische Inoperabilität bzw. andere Kontraindikationen gegen eine Operation vorliegen. Die Dosis beträgt mindestens 60 Gy (Einzelfraktion 1,8-2 Gy) in sechs Wochen (Deutsche Krebsgesellschaft 2004).

### **1.7.2 Therapiemöglichkeiten in Abhängigkeit vom Tumorstadium**

Die Behandlungsstrategien richten sich nach dem Stadium der Erkrankung (Huber und Schaldorn 2000, Hoffmann et al. 2002) (Tab. 4).

Tab. 4: Stadiengerechte Therapie beim nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom

Stadium	Operation	Chemotherapie	Radiotherapie
I	Ja	In Einzelfällen adjuvant	Nur bei Inoperabilität
II	Ja	adjuvant	Nur bei Inoperabilität
IIIA	Ja, im Rahmen multimodalen Therapie	neoadjuvant	Ja, bei Inoperabilität, postoperativ bei N2 und/oder R1/R2
IIIB	Nein (nur in Einzelfällen)	In Kombination mit Radiotherapie in klinischen Studien	Ja, als primäre Therapie (ggf. postoperativ)
IV	Palliativ	Palliativ	Palliativ

### 1.7.2.1 Stadium IA (T1N0M0) und Stadium IB (T2N0M0)

#### Chirurgie:

- Bei auf einen Lungenlappen beschränktem Karzinom Lobektomie mit Sicherheitsabstand von mindestens 10 mm (Schnellschnittkontrolle der Absetzungs-ränder!)
- Obere bzw. untere Bilobektomie bei lappenübergreifenden Tumoren sowie bei Ostiumtumoren mit Annäherung oder Übergreifen auf den distalen Bronchus intermedius
- Manschettenresektion bei Ostiumtumoren (Oberlappen, Segment 6)
- Pneumonektomie, sofern angeführte Verfahren nicht zur kurativen Entfernung führen (lappenübergreifende Karzinome der linken Lunge; bronchoskopisch das Ostium von Segment 6 links besetzende Karzinome, wenn Re-Anastomosierung des Oberlappens nicht möglich)
- Segmentresektion, nur im Ausnahmefall bei stark eingeschränkter Lungenfunktion und peripherer Tumorlage
- Die kurative Operation schließt möglichst vollständige Dissektion der regionären Lymphknoten (Station 2 beidseits, 3, 4 beidseits, 5 links, 6 links, 7, 8 beidseits, 9, 10 beidseits, 11 und 12) ein!

Radiotherapie:

Der Primärtumor wird mit 60-70 Gy mit einer Einzeldosis von nicht mehr als 2 Gy oder dem biologischen Äquivalent einer modifizierten Fraktionierung bestrahlt. Das Mediastinum wird mit 50 Gy bestrahlt. Bei kleinem Primärtumor und schlechter Lungenfunktion ist es jedoch gerechtfertigt, das Mediastinum nicht zu bestrahlen. In einigen radioonkologischen Institutionen wird auch im Stadium I zur Radiotherapie eine Chemotherapie hinzugegeben.

Chemotherapie:

Keine sichere Indikation.

**1.7.2.2 Stadium IIA (T1N1M0) und Stadium IIB (T2N1M0, T3N0M0)**Chirurgie:

Bei klinischem und computertomographischem Hinweis auf eine Infiltration der Pleura parietalis und angrenzender Strukturen der Brustwand ist die En-bloc-Resektion erforderlich. Der Sicherheitsabstand zur vermuteten Invasionszone soll 2-3 cm betragen, das heißt: mindestens einen Interkostalraum bzw. eine Rippenbreite. Bei histopathologischer Sicherung dieser Distanzen ist eine lokale Bestrahlung nicht erforderlich. Bei T3 durch Hauptbronchusbefall mehr als 2 cm an der Carina: In Abhängigkeit des Befundes Manschettenresektion des rechten Oberlappens, Pneumonektomie mit plastischem Stumpfverschluss oder Manschettenpneumonektomie unter Resektion der Bifurkation (Deutsche Krebsgesellschaft 2004).

Radiotherapie:

Die Indikation zur adjuvanten Radiotherapie bei radikal operierten T3-Tumoren ist in Diskussion. Sie empfiehlt sich bei Schwierigkeiten in der Differenzierung zwischen hilären und tracheobronchialen Lymphknotenmetastasen sowie bei Mitresektion von Pleura parietalis und angrenzenden Strukturen der Brustwand, sofern der Sicherheitsabstand geringer als 2 bis 3 cm ist. Bezüglich einer primären Radiotherapie bzw. einer Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie gilt die Aussage wie im Stadium I (Deutsche Krebsgesellschaft 2004).

Chemotherapie:

Es gibt Daten aus jüngster Zeit, dass eine adjuvante Chemotherapie das Rezidivrisiko reduzieren kann (Strauss et al.). Deshalb muss diese Therapie grundsätzlich mit den Patienten besprochen werden. Ebenso sind induktive (präoperative) Chemotherapien als neoadjuvantes Therapiekonzept in klinischen Studien geprüft und werden immer häufiger eingesetzt.

**1.7.2.3 Stadium IIIA (T3N1M0, T1-3N2M0)**Chirurgie:

Restriktive Operationsindikation bei eingeschränkter Lungenfunktion bedeutet für Lobektomie erhöhtes Risiko. Das Alter stellt per se keine Kontraindikation dar. Beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch im oberen Mediastinum (durch Mediastinoskopie) besteht eine ungünstige Prognose, deshalb ist die Operationsindikation eingeschränkt. Bei T3 durch Brustwand-, Zwerchfell-, Perikard- oder mediastinale Pleurainvasion: En-bloc-Resektion! Bei T3 durch Hauptbronchusbefall bis weniger als 2 cm von der Carina: Oberlappenmanschettenresektion, Pneumonektomie mit plastischem Stumpfverschluss, Manschettenpneumonektomie (Deutsche Krebsgesellschaft 2004).

Radiotherapie und Chemotherapie:

Es konnte in klinischen Studien gezeigt und werden, dass insgesamt eine neoadjuvante oder eine adjuvante Chemotherapie bzw. Chemoradiotherapie die Prognose eines NSCLC verbessert. Bei Patienten mit fortgeschrittener N2-Situation liegt die Fünfjahres-Überlebensrate nach alleiniger Chirurgie unter 10 %. Hier scheint die Durchführung einer neoadjuvanten Chemo- oder Chemoradiotherapie mit anschließender Operation die Prognose signifikant verbessern zu können (Fünfjahres-Überlebensraten in Phase II-Studien ca. 30%). Es besteht Übereinstimmung, dass Patienten, deren Tumor resektabel und die aus funktionellen Gründen operabel sind, primär ein operatives Vorgehen angeboten werden sollte.

Sulcus-superior-Tumoren werden im allgemeinen als T3 klassifiziert, können aber auch z. B. durch Infiltration der Querfortsätze T4-Tumoren entsprechen. Sie sind bei N0 dem Stadium II B, bei N1,2 dem Stadium III A, bei N3 dem Stadium III B zuzuordnen. Prä-

operative Bestrahlung (40 Gy) - unmittelbar anschließende Resektion (Lobektomie), ggf. mit Resektion von A. und V. subclavia, unterem Plexusfaszikel, Querfortsätzen - postoperative komplementäre Bestrahlung des Tumorgebietes bis 60 Gy, ggf. mit Nachbestrahlung des Mediastinums. In den letzten Jahren wird in Analogie zu anderen Lokalisationen statt der allgemeinen Radiotherapie, die induktive Radio-/Chemotherapie empfohlen (12, 19) (Deutsche Krebsgesellschaft 2004).

#### **1.7.2.4 Stadium IIIB (jedes T N3M0, T4 jedes N M0)**

Die Auswahl der Therapie erfordert große onkologische Erfahrungen und sollte stets interdisziplinär diskutiert werden. Folgende Anhaltspunkte können als Empfehlungen gegeben werden:

- a) Medistinale N3-Situation und/oder technisch resektable T4-Ausbreitung: neoadjuvante Chemo- oder Chemoradiotherapie mit anschließender Operation bei Patienten mit guten funktionellen Reserven, hoher Motivation, biologisch jüngerer Altersstufe und gutem Leistungsindex (ECOG-Grad 0-1).
- b) Weit fortgeschrittene nicht resektable Tumorausbreitung oder funktionelle Inoperabilität: In Abhängigkeit von Alter und Allgemeinzustand kombinierte Chemoradiotherapie oder alleinige Radiotherapie.

Die Intensität der Therapie mit den verschiedenen Möglichkeiten der Monotherapie und Kombinations-Chemotherapie muss individuell entschieden werden (Deutsche Krebsgesellschaft 2004).

#### **1.7.2.5 Stadium IV (jedes T jedes N M1)**

Die Chemotherapie hat bei den nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen im Stadium der Fernmetastasierung nur eine palliative Wirkung, die meistens zeitlich außerordentlich befristet ist (Deutsche Krebsgesellschaft 2004).

## 1.8 Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Patienten mit Lungenkarzinomen liegt in Deutschland bei nur ca. 10 %. Am wichtigsten für die Prognose ist die Einteilung in kleinzellige und nichtkleinzellige Lungenkarzinome. Weitere wesentliche prognostische Variablen sind vor allem bei den nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen Tumorstadium, klinische Parameter (Alter, Karnofsky-Index, Gewichtsverlust, Symptome durch den Tumor), Proliferationsrate, Flow-Zytometrie und proliferating cell nuclear antigen (PCNA) und pathologische Variablen (Histologie, Differenzierung, Invasion von Lymph- oder Blutgefäßen).

Die Festlegung des Stadiums erfolgt zum einen klinisch mittels radiologischer Bildgebung, zum anderen pathologisch anhand von mediastinoskopisch gewonnenen Proben oder chirurgischen Resektionspräparaten (Tab. 5).

Tab. 5: Prognose in Abhängigkeit vom Stadium (Mountain 1997, Nesbitt et al. 1995)

Stadium	TNM	5-Jahres-Überlebensrate	
		Klinisches Stadium	Chirurgisches Stadium
IA	T1 N0 M0	61	67
IB	T2 N0 M0	38	57
IIA	T1 N1 M0	34	55
IIB	T2 N1 M0	24	39
	T3 N0 M0	22	38
IIIA	T3 N1 M0	9	25
	T1-3 N2 M0	13	23
IIIB	T4 jedes N M0	7	
	jedes T N3 M0	3	
IV	jedes T jedes N M1	1	

## 2. Zielsetzung

Durch den Einsatz von multimodalen Therapiekonzepten, bestehend aus einer neoadjuvanten Chemo- oder Chemo-/Radiotherapie und anschließender Operation kann neben einer Reduktion oder Elimination von zu diesem Zeitpunkt noch okkulten Fernmetastasen auch eine verbesserte lokale Tumorkontrolle und damit eine Verbesserung der prognostischen Situation erzielt werden. Vor diesem Hintergrund erlangt die Bestimmung von Parametern zur Abschätzung des möglichen Langzeitüberlebens von Patienten mit lokal fortgeschrittenen NSCLC besondere Bedeutung (Langner et al. 2003).

Der prognostische Wert des mediastinalen Lymphknotendownstagings wäre von besonderer klinischer Bedeutung, da nach Abschluss der neoadjuvanten Radio-/ Chemotherapie mittels Durchführung einer Remediastinoskopie eine Abschätzung des Therapieerfolges gelingen würde. Auf diese Weise könnten Patientensubgruppen definiert werden, die von einer anschließenden Operation besonders profitieren oder aber wegen fehlenden Benefits von einer Resektionsbehandlung ausgeschlossen werden sollten (Langner et al. 2003).

Das Ziel dieser Studie lag daher darin, zu ermitteln, durch welche Faktoren die Mortalität und das Überleben beeinflusst werden.



### **3. Patienten und Methode**

#### **3.1 Patienten**

Eingang in die vorliegende retrospektive Studie fanden 296 Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC). Die Diagnosesicherung erfolgte in der Ruhrlandklinik in Essen-Heidhausen, die präoperative Behandlung (Chemo- und Strahlentherapie) zunächst in der Universitätsklinik Essen, der thoraxchirurgische Eingriff wieder in der Ruhrlandklinik im Zeitraum von 1995 bis 2003. Die Patienten kamen überwiegend aus Essen und Umgebung.

Zum Verbleib der Patienten im Falle eines Umzuges wurden die Einwohnermeldeämter befragt.

#### **3.2 Erfasste Parameter**

Folgende Parameter wurden erfasst:

- Alter und Geschlecht
- Histologie
- TNM-Klassifikation (initial und postoperativ)
- Tumorstadien (initial und postoperativ)
- Lokalisation
- Behandlung
- Überleben

### 3.3 Datenerfassung und statistische Auswertung

Die Erfassung der Daten erfolgte mit dem Programm Excel 2000 (Microsoft). Die statistische Auswertung wurde mit WinStat 3.1 (Kalmia Company, USA) vorgenommen.

Zunächst erfolgte eine deskriptive Auswertung der Variablen mit der Ermittlung von Häufigkeit (n) und Anteil (%).

Bei allen durchgeführten statistischen Testverfahren wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit in drei Signifikanzniveaus angegeben ( $p < 0,1$  schwach signifikant,  $p < 0,05$  signifikant und  $p < 0,01$  hoch signifikant).

Durch den Wilcoxon-Test werden zwei verbundene Stichproben auf Unterschiedlichkeit getestet. Es wird keine bestimmte Verteilungsform vorausgesetzt. Die Variable muss nur ordinalskaliert sein, da nicht die Messwerte selbst, sondern ihre Rangplätze verwendet werden. Ordinalskaliert bedeutet, dass die Daten Wertungen darstellen, wobei die Linearität der Skala nicht gesichert ist (z.B. Stadium).

Der Log-rank-Test macht Aussagen darüber, ob die Unterschiede in den Überlebenszeitkurven verschiedener Gruppen statistisch signifikant sind. Die Überlebenszeitkurven geben den Anteil der beobachteten Patienten an, die zu einem bestimmten Zeitpunkt noch am Leben waren.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Alter und Geschlecht der Patienten

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 211 Männern (71,3 %) im Alter von 39 - 79 Jahren und 85 Frauen (28,7 %) im Alter von 38 - 76 Jahren zusammen. Die Männer waren mit im Mittel 59,5 Jahren geringfügig älter als die Frauen mit 54,9 Jahren (Tab. 6).

Tab. 6: Alter der Patienten

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Gesamt</b>
Anzahl (Anteil)	211 (71,3 %)	85 (28,7 %)	296
Mittelwert [Jahre]	59,5	54,9	58,2
Standardabweichung [Jahre]	8,8	8,9	9,0
Minimum [Jahre]	39	38	38
Maximum [Jahre]	79	76	79
Median [Jahre]	60	54	59

Bei den Männern lag der Häufigkeitsgipfel bei den 60-64-Jährigen und bei den Frauen bei den 50-54-Jährigen (Abb. 2).

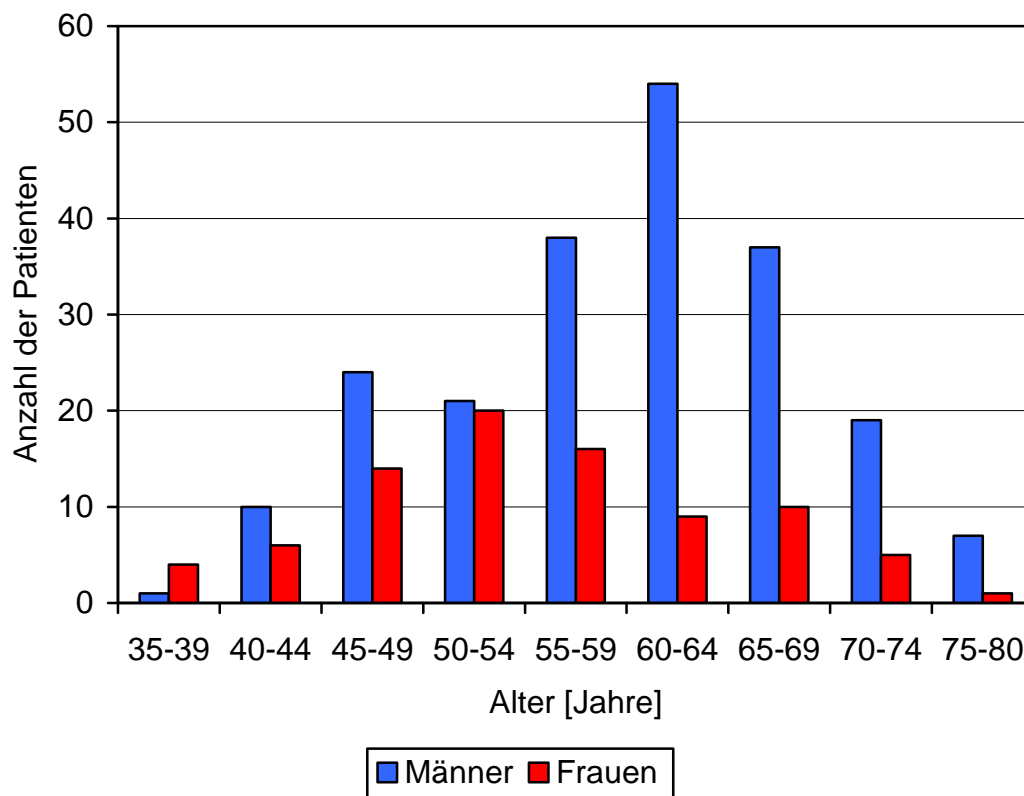


Abb. 2: Altersverteilung der Patienten

## 4.2 Histologie

Plattenepithelkarzinome hatten mit 47,3 % den größten Anteil. An zweiter Stelle standen Adenokarzinome mit einem Anteil von 34,8 %. Eine nennenswerte Rolle spielten noch großzellige Karzinome mit einem Anteil von 12,5 %. Die übrigen Karzinome (undifferenziert, adenosquamös, Mischtumore (Plattenepithel- und Adenokarzinomanteile sowie bronchioloalveoläre Karzinome) spielten nur eine untergeordnete Rolle (Abb. 3).

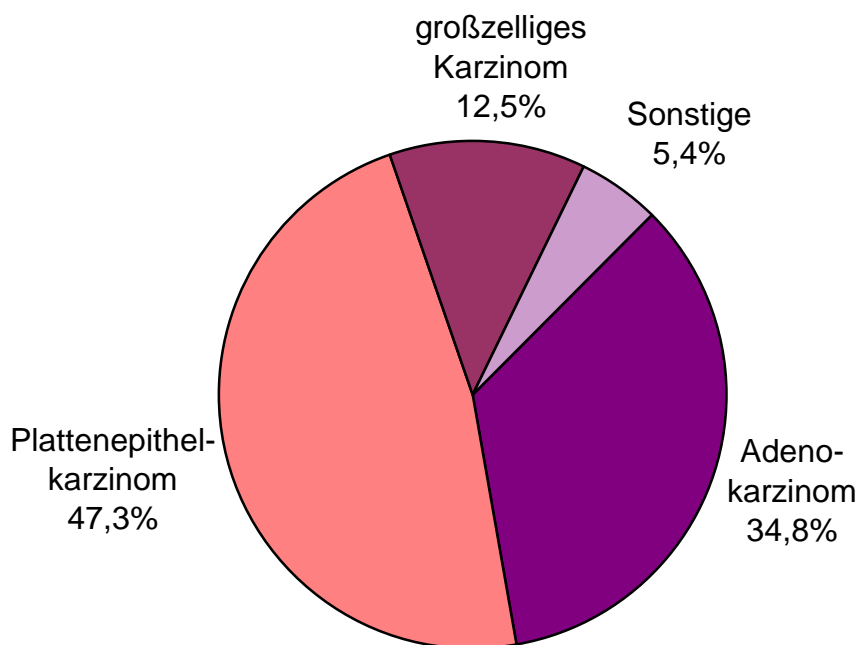


Abb. 3: Histologie

### 4.3 TNM-Klassifikation

Die Einteilung der Karzinome erfolgte nach der TNM-Klassifikation. Das Ausmaß der Tumordinfiltration nahm von initial bis postoperativ deutlich ab. So lag der Anteil von T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> zusammengenommen initial bei 51,0 % und postoperativ nur noch bei 15,2 %. Der Unterschied der Tumordinfiltration war zwischen den beiden Zeitpunkten hoch signifikant ( $p < 0,0001$ , Wilcoxon-Test) (Abb. 4).

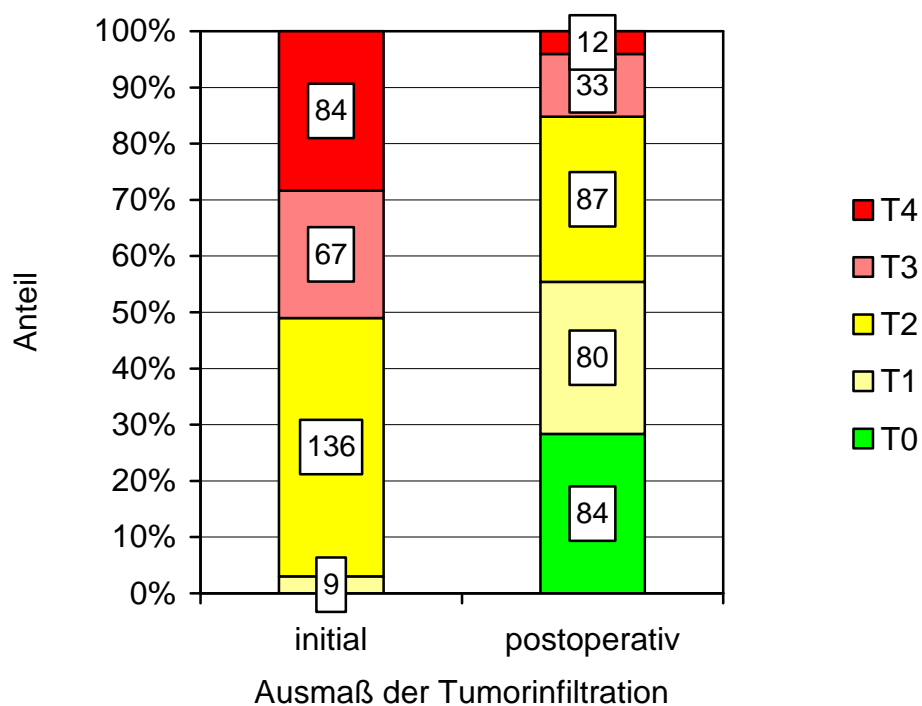


Abb. 4: Tumordinfiltration der Karzinome

Die regionalen Lymphknotenmetastasen nahmen von initial bis postoperativ ab. N<sub>1</sub> bis N<sub>3</sub> lagen initial zusammengekommen bei 78 % und postoperativ bei 40,5 %. Der Unterschied der regionalen Lymphknotenmetastasen war zwischen allen Zeitpunkten hoch signifikant ( $p < 0,0001$ , Wilcoxon-Test) (Abb. 5).

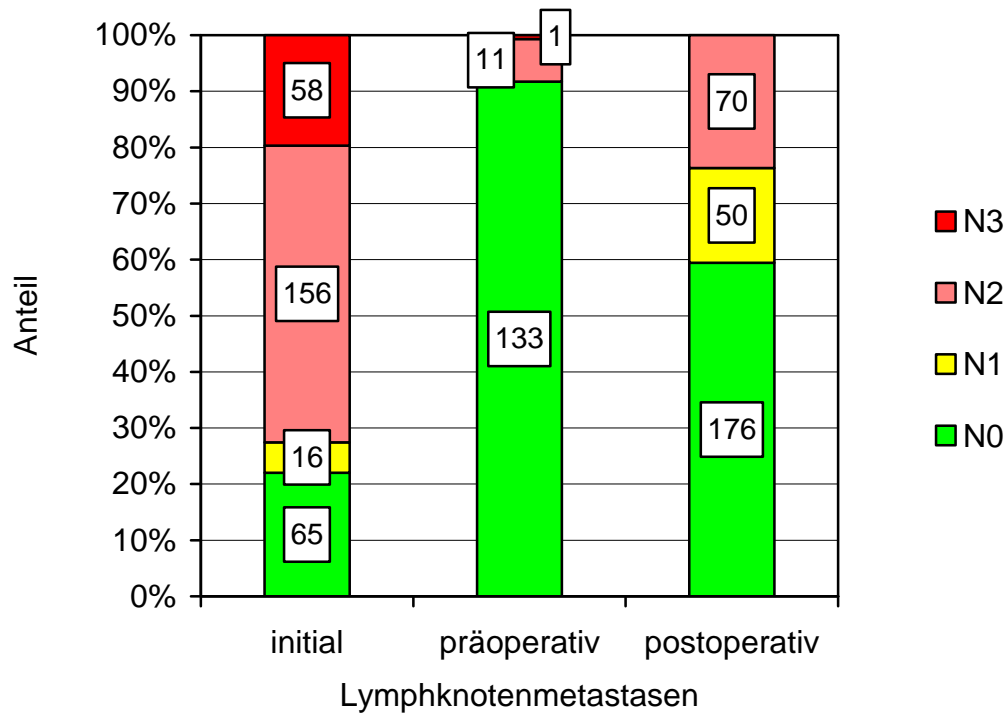


Abb. 5: Regionale Lymphknotenmetastasen der Karzinome

Bei 11 Patienten (3,7%) wurden postoperativ Fernmetastasen (M1) festgestellt. Es handelte sich dabei um 8 intrapulmonale Metastasen und 3 extrapulmonale Metastasen. Dieser Unterschied in der Metastasierung war zum Ausgangszeitpunkt schwach signifikant ( $p=0,060$ , Wilcoxon-Test) (Abb. 6).

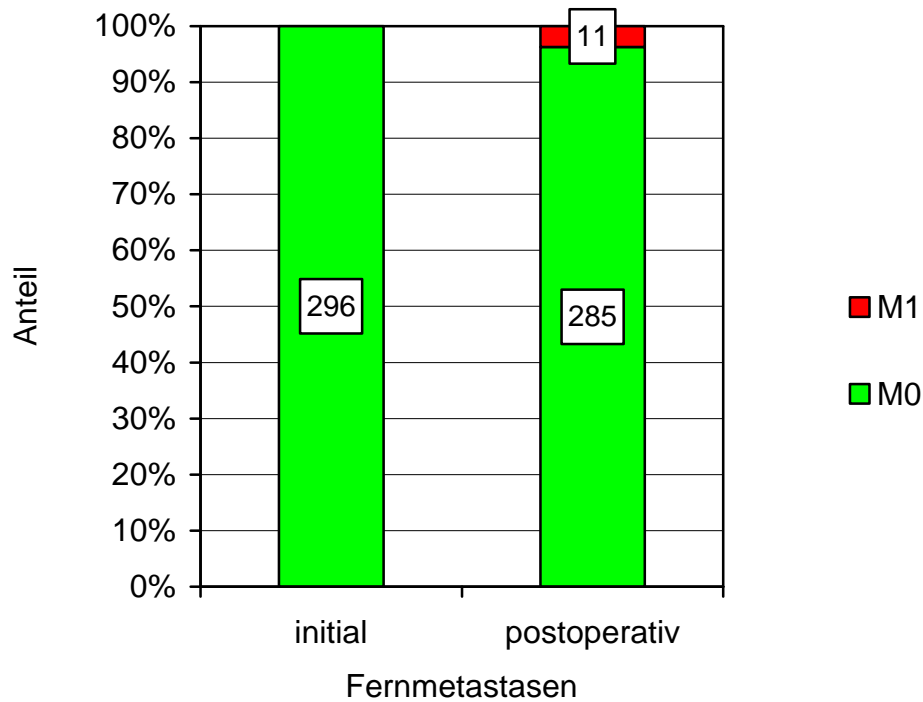


Abb. 6: Fernmetastasen der Karzinome

Postoperativ lag in 18/296 Fällen (6,1 %) Residualtumor ( $R_1$ ) vor.



#### 4.4 Stadien

Die Höhe der Tumorstadien nahm von initial bis postoperativ sehr stark ab. So hatten die Stadien 3a und 3b zusammengekommen initial noch einen Anteil von 88,5 % und postoperativ nur noch von 26,4 %. Der Unterschied der Stadieneinteilung war zwischen den beiden Zeitpunkten hoch signifikant ( $p < 0,0001$ , Wilcoxon-Test) (Abb. 7).

Ein Downstaging unter der neoadjuvanten Therapie gelang in 226/296 Fällen (76,4 %).

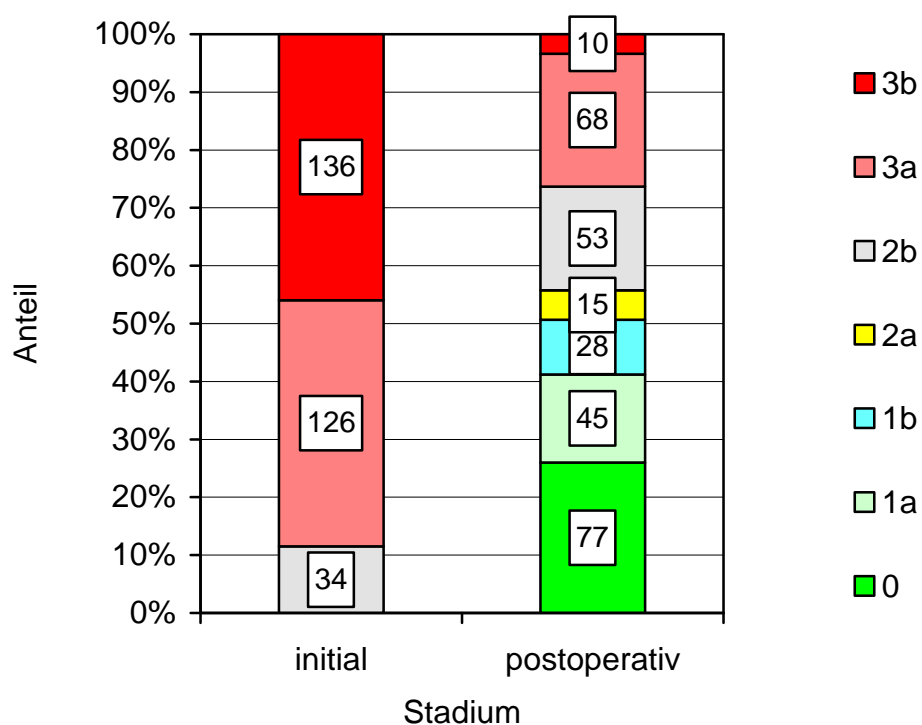


Abb. 7: Stadiengruppierung der Karzinome

Bei Patienten mit einem initialen Stadium 2b war der Anteil mit einem postoperativen Stadium 2b (38 %) deutlich höher als bei den Patienten mit einem initialen Stadium 3a (13 %) oder 3b (18 %). Umgekehrt war bei Patienten mit einem initialen Stadium 3a bzw. 3b der Anteil mit einem postoperativen Stadium 3a (29 % bzw. 23 %) deutlich höher als bei den Patienten mit einem initialen Stadium 2b (0 %) (Abb. 8).

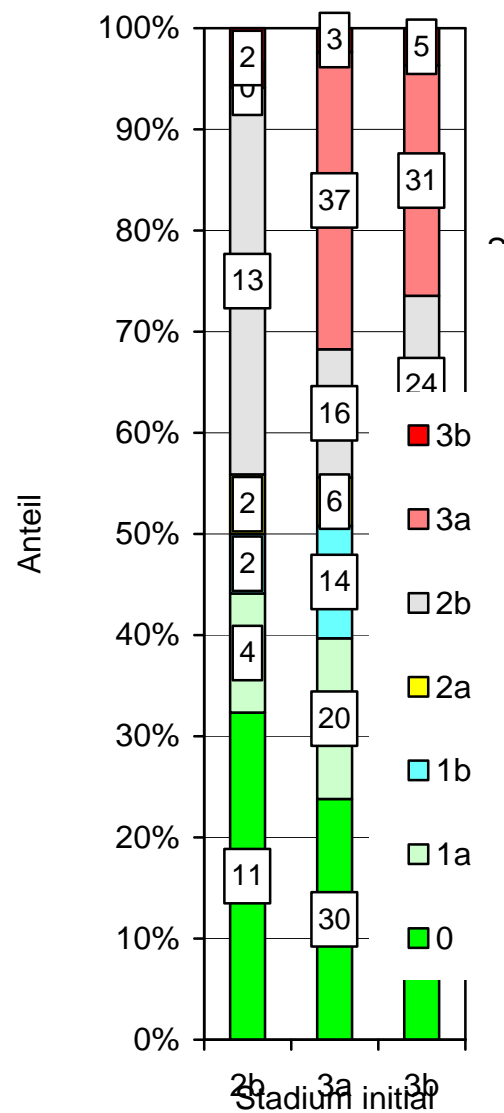


Abb. 8: Postoperatives Stadium in Abhängigkeit vom initialen Stadium

#### 4.5 Lokalisation

Weitaus die meisten Karzinome waren im Oberlappen (66,9 %) oder Unterlappen (19,3 %) lokalisiert. Die übrigen Lokalisationen spielten nur eine untergeordnete Rolle (Abb. 9).

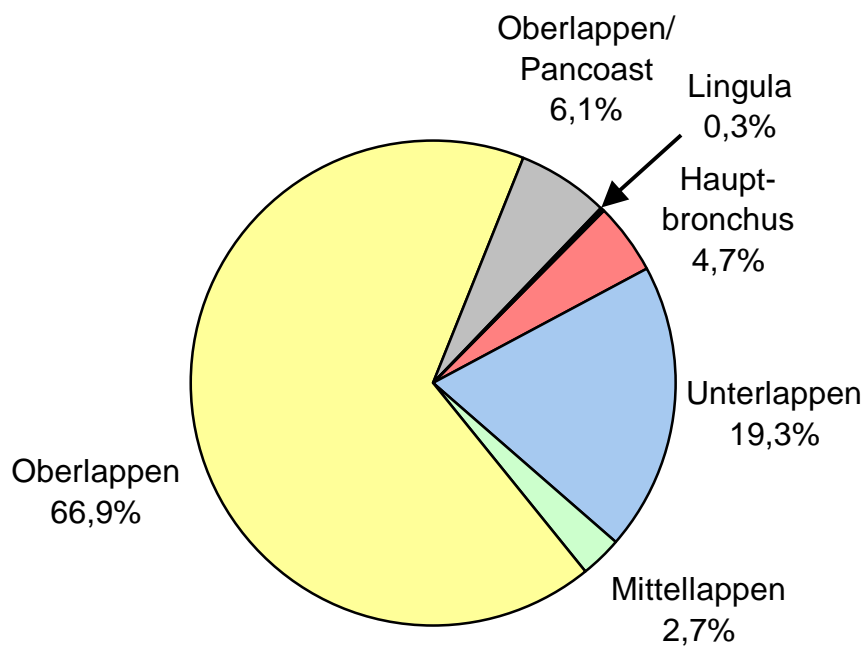


Abb. 9: Lokalisation der Karzinome

In 63,2 % der Fälle fanden sich die Karzinome auf der rechten Seite und nur in 36,8 % auf der linken Seite.

#### 4.6 Behandlung

Alle Patienten erhielten im Rahmen des neoadjuvanten Konzepts eine präoperative Polychemotherapie und eine Radiatio.

Die häufigsten Resektionen waren die des Oberlappens mit einem Anteil von 33,8 %. Es folgten Pneumonektomie (23,3 %), erweiterte Pneumonektomie (14,5 %), Oberlappen/Manschette (11,5 %) und Unterlappenresektion (10,1 %). Die übrigen Resektionen spielten nur einer untergeordnete Rolle (Abb. 10).

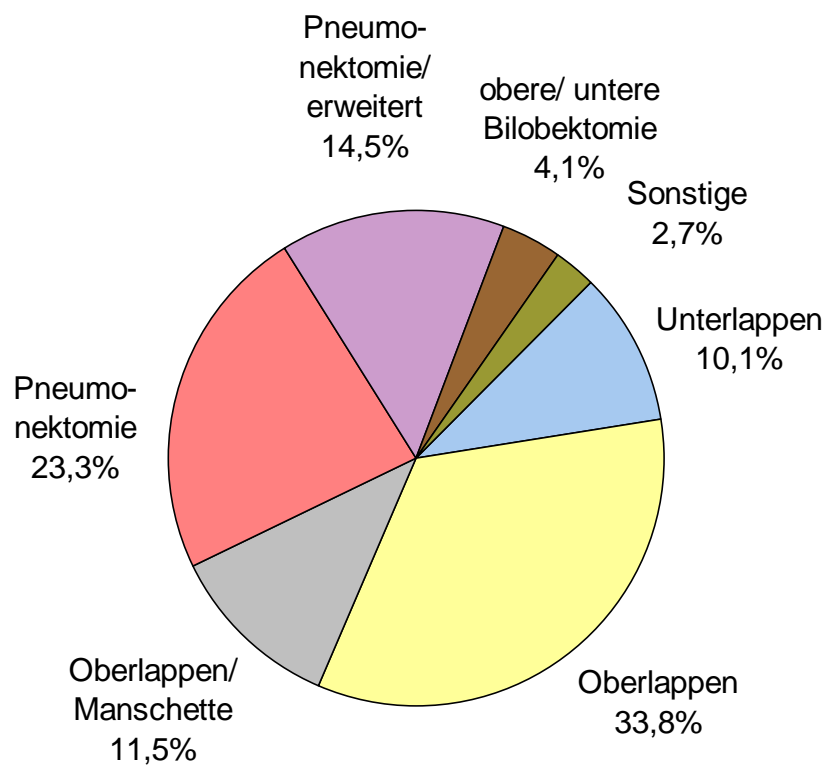


Abb. 10: Resektion der Karzinome

## 4.7 Überlebenswahrscheinlichkeit

### 4.7.1 Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Insgesamt sind 194/296 Patienten (65,5 %) bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes verstorben. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war bei den älteren Patienten signifikant geringer ( $p=0,037$ , Log-rank-Test) (Abb. 11).

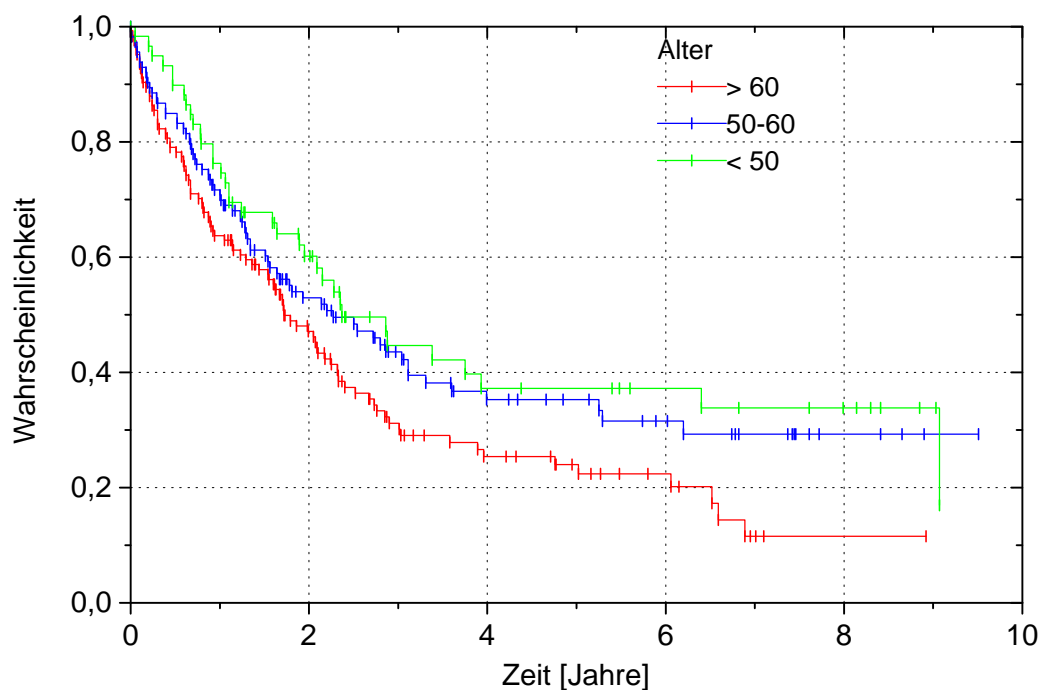


Abb. 11: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter

Die Männer wiesen im Vergleich zu den Frauen eine geringfügig höhere Sterblichkeit auf. Dieser Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit war jedoch nicht signifikant ( $p=0,17$ , Log-rank-Test) (Abb. 12).

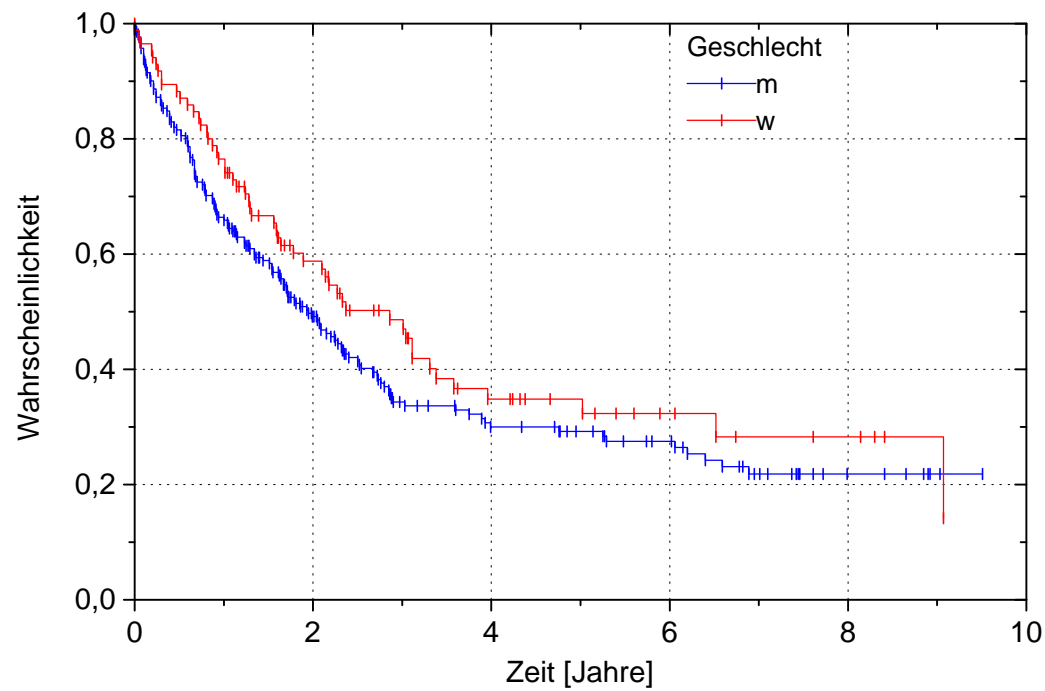


Abb. 12: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

#### 4.7.2 Abhängigkeit von der Histologie

Am höchsten war die Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt 8 Jahre bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom (29 %), gefolgt von Patienten mit großzelligen Karzinomen (25 %) und schließlich mit Adenokarzinomen (15 %). Zu den übrigen Histologien war aufgrund der geringen Fallzahl keine Aussage möglich. Der Zusammenhang zwischen Überlebenswahrscheinlichkeit und Histologie war schwach signifikant ( $p=0,055$ , Log-rank-Test) (Abb. 13).

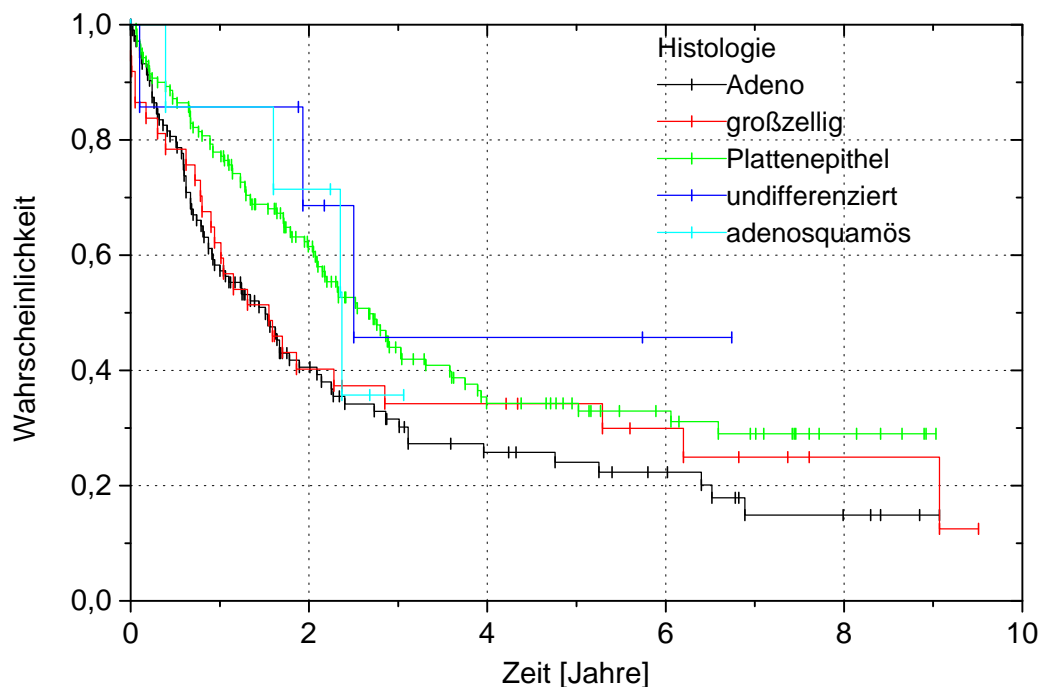


Abb. 13: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Histologie

#### 4.7.3 Abhängigkeit von der TNM-Klassifikation

Es bestand ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der Überlebenswahrscheinlichkeit und dem präoperativen N-Stadium ( $p < 0,0001$ , Log-rank-Test) (Abb. 14).

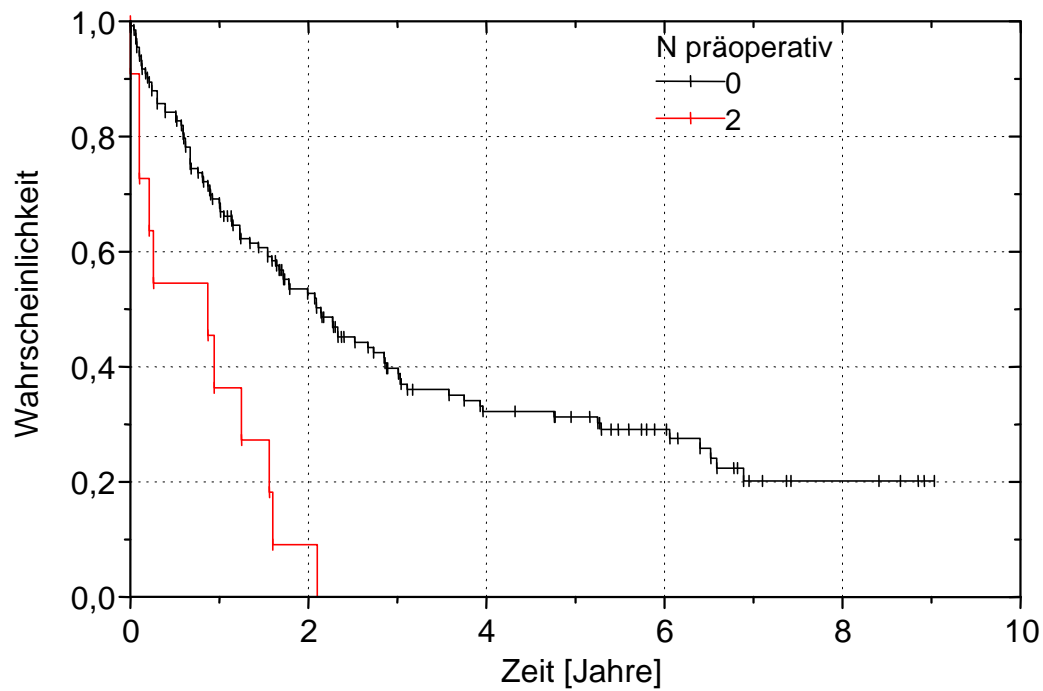


Abb. 14: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom präoperativen N-Stadium



Die Überlebenswahrscheinlichkeit war hoch signifikant von dem postoperativen N-Stadium abhängig ( $p < 0,0001$ , Log-rank-Test) (Abb. 15).

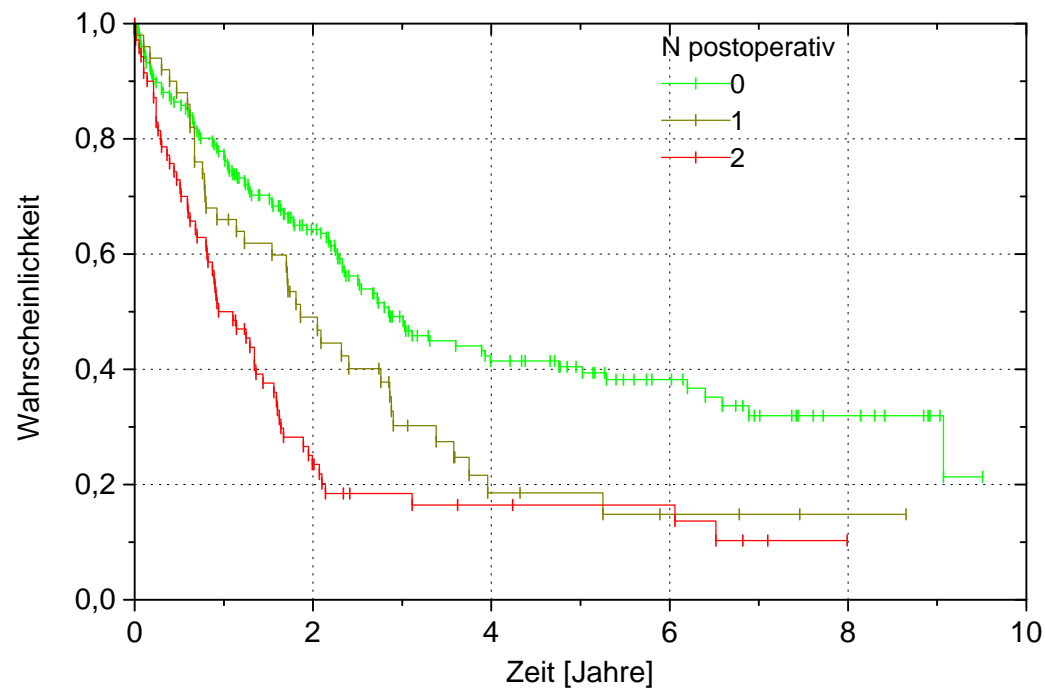


Abb. 15: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom postoperativen N-Stadium

Die Überlebenswahrscheinlichkeit war unabhängig von dem postoperativen T-Stadium ( $p=0,102$ , Log-rank-Test) (Abb. 16).

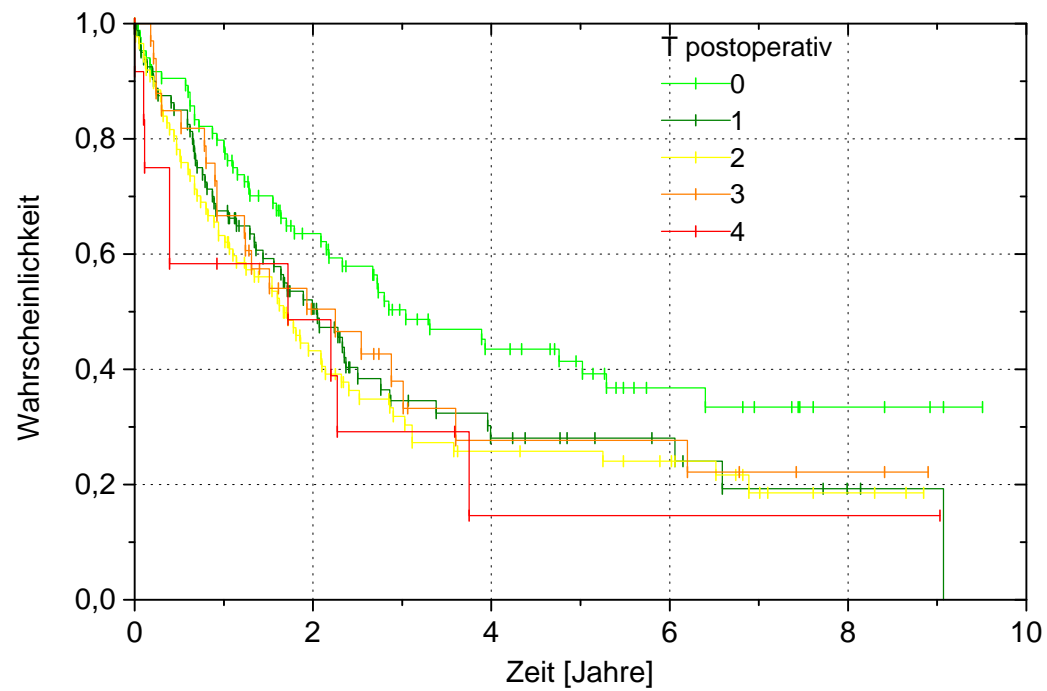


Abb. 16: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom postoperativen T-Stadium

Die Überlebenswahrscheinlichkeit war bei den Patienten mit dem postoperativen Stadium M<sub>1</sub> geringer. Dieser Unterschied war jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant ( $p=0,15$ , Log-rank-Test) (Abb. 17).

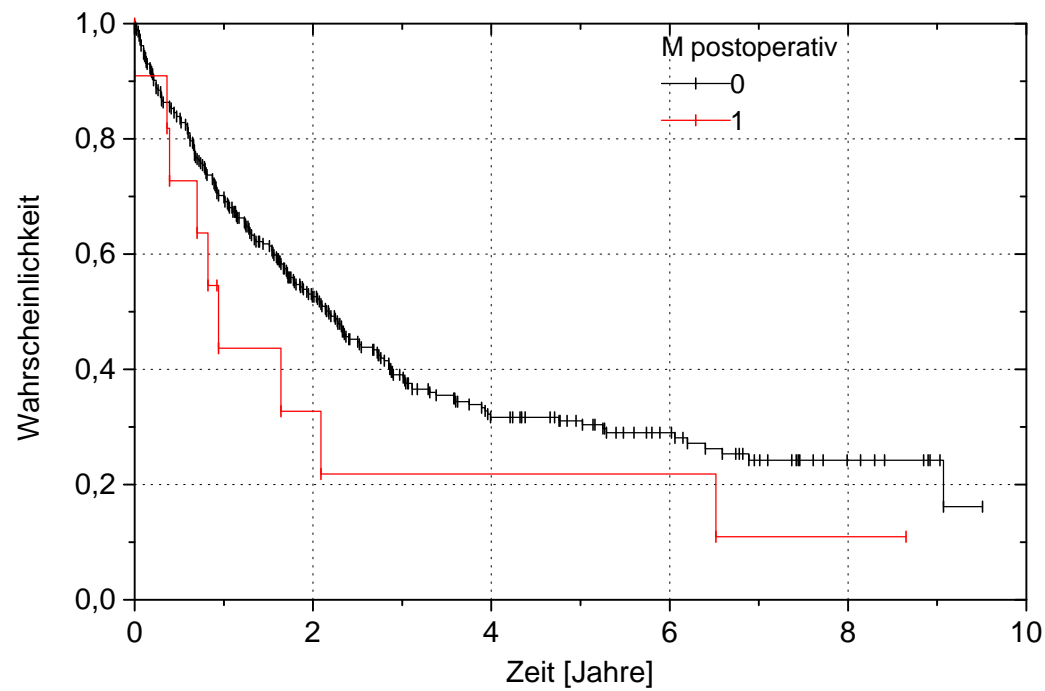


Abb. 17: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom postoperativen M-Stadium

Die Überlebenswahrscheinlichkeit war bei Patienten mit einem postoperativen Residualtumor ( $R_1$ ) hoch signifikant niedriger ( $p < 0,0001$ , Log-rank-Test) (Abb. 18).

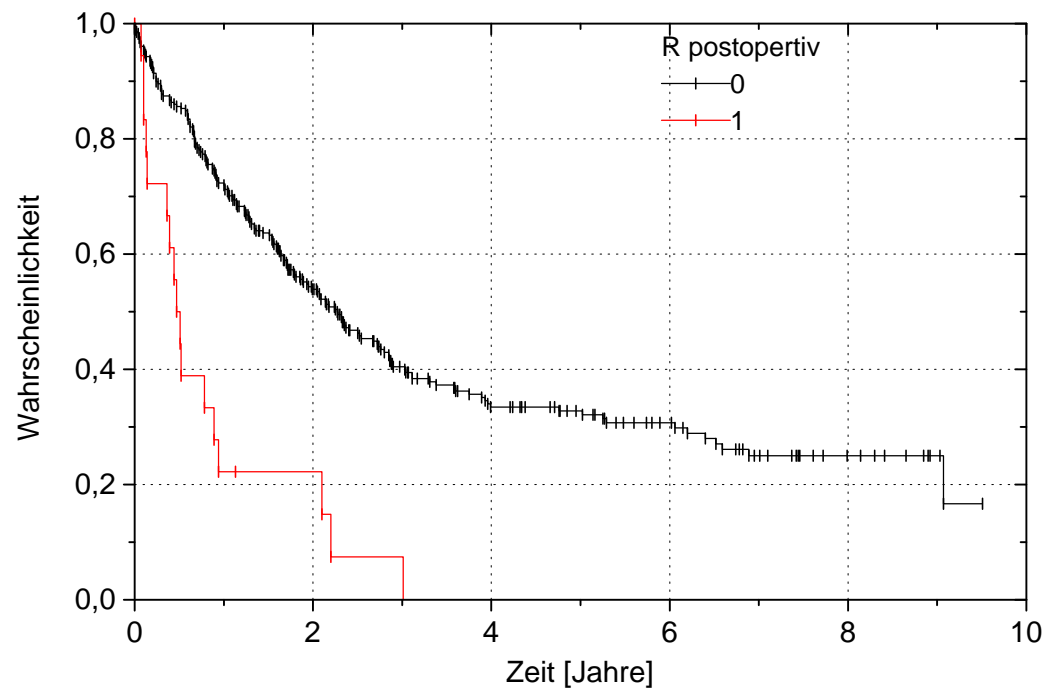


Abb. 18: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom postoperativen Residualtumor ( $R_1$ )

#### 4.7.4 Abhängigkeit vom Stadium

Die Überlebenswahrscheinlichkeit war bei Patienten mit einem initialen Stadium 2b höher als mit einem initialen Stadium 3a oder 3b. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p=0,28$ , Log-rank-Test) (Abb. 19).

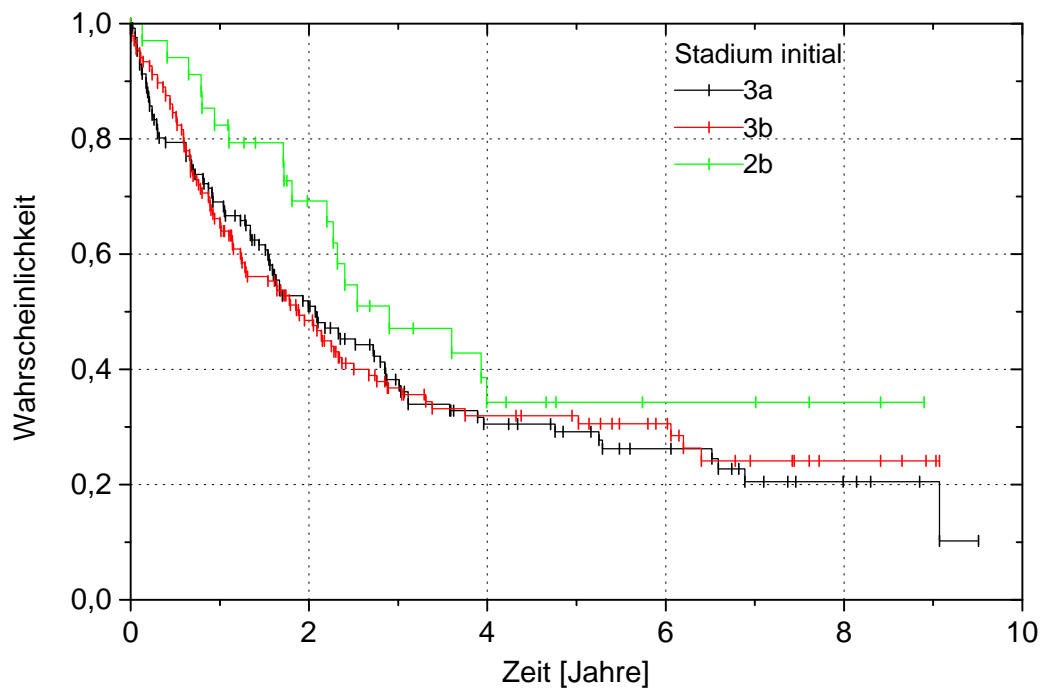


Abb. 19: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom initialen Stadium

Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist hoch signifikant vom postoperativen Stadium abhängig ( $p=0,00032$ , Log-rank-Test) (Abb. 20).

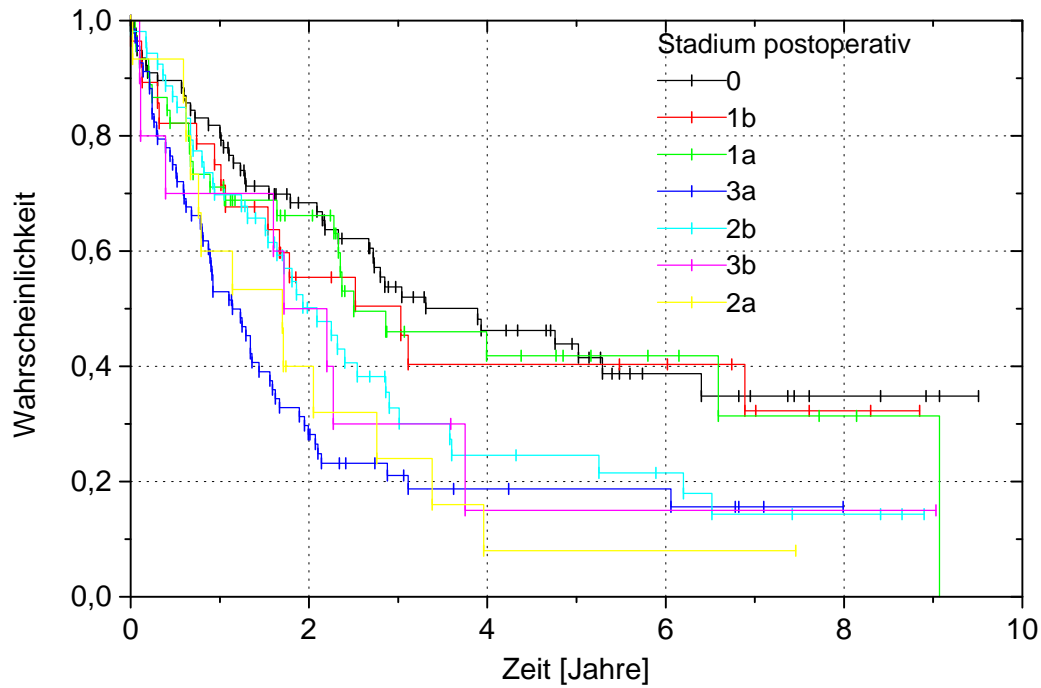


Abb. 20: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom postoperativen Stadium

Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist signifikant vom Downstaging abhängig ( $p=0,042$ , Log-rank-Test) (Abb. 21).

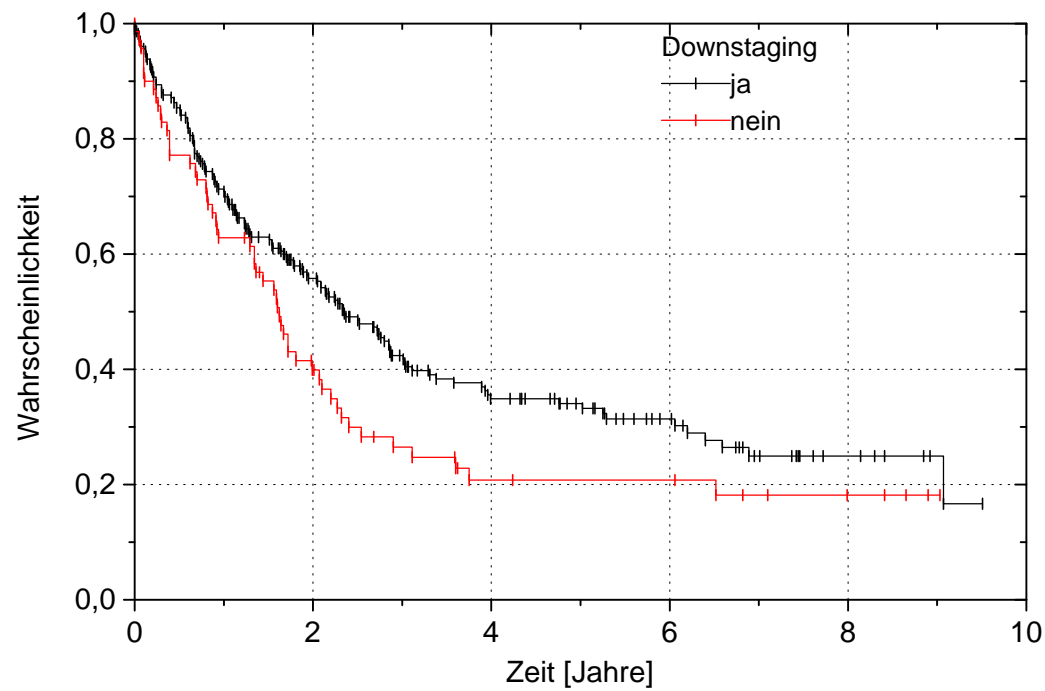


Abb. 21: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Downstaging

#### 4.7.5 Abhängigkeit von der Lokalisation

Die Überlebenswahrscheinlichkeit war unabhängig von der Lokalisation ( $p=0,82$ , Log-rank-Test) (Abb. 22).

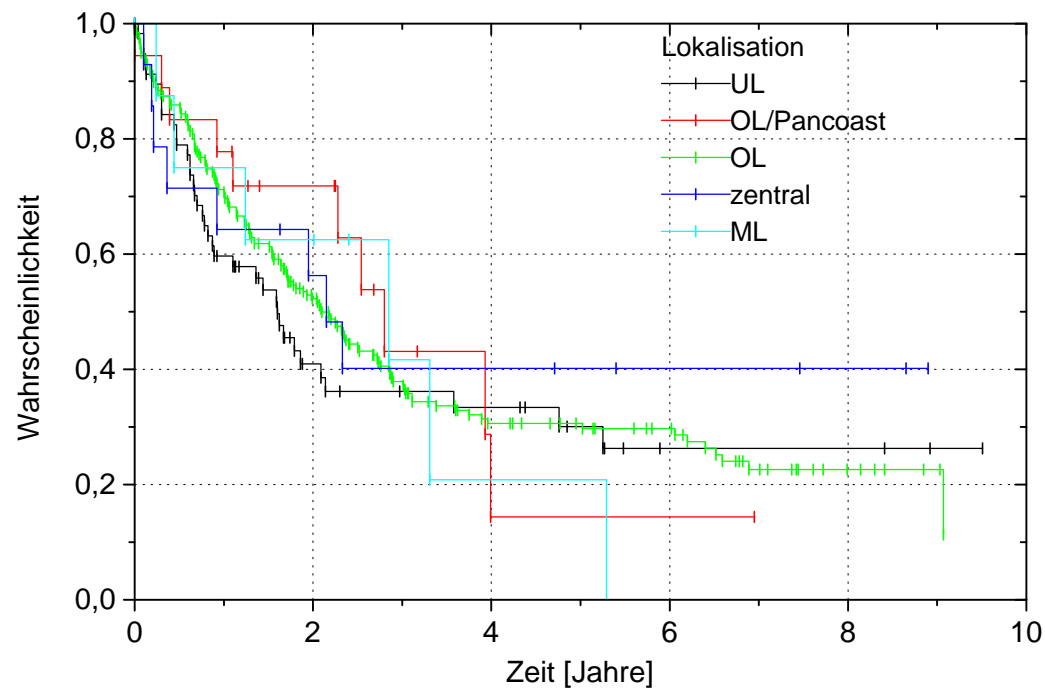


Abb. 22: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Lokalisation



#### 4.7.6 Abhängigkeit von der Art der Resektion

Es bestand ein tendenzieller Zusammenhang zwischen Überlebenswahrscheinlichkeit und Resektionsort und -ausmaß ( $p=0,083$ , Log-rank-Test) (Abb. 23).

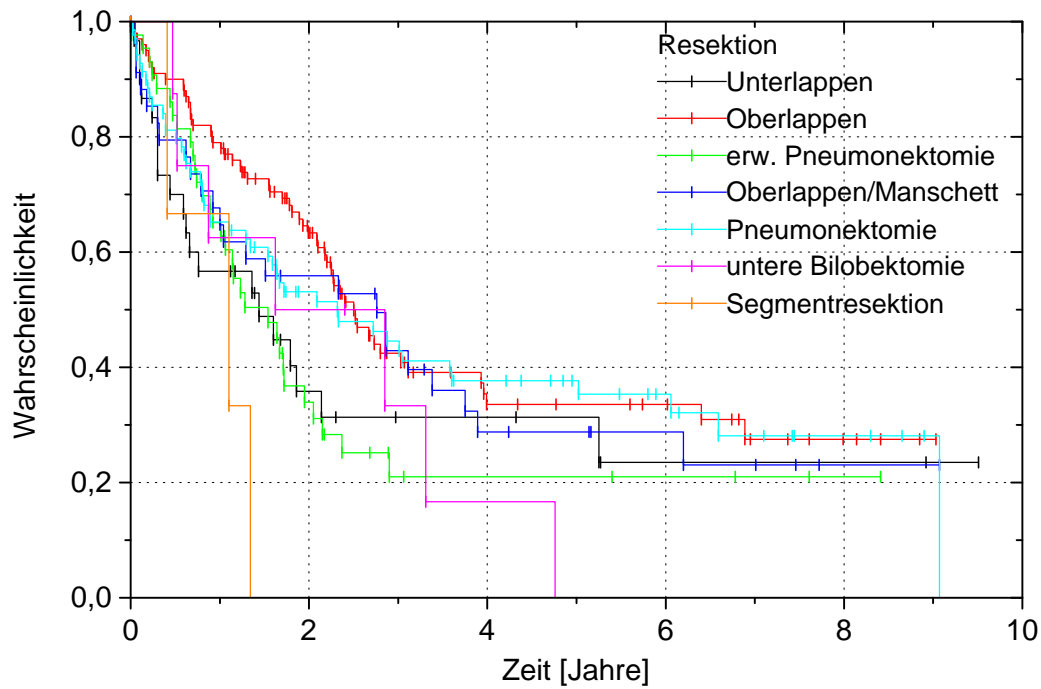


Abb. 23: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Durchführung einer Resektion

## **5. Diskussion**

### **5.1 Studien zur Prognose des NSCLC**

Die Identifizierung von Faktoren, die Einfluss auf die Überlebenszeit haben, bilden die Grundlage für die Entwicklung eines Prognosemodells. Dieses würde Ärzten und Patienten bei der Therapieplanung und Forschern bei der Studienplanung helfen (Hoang et al. 2005, Paesmans et al. 1995) und erleichtert die Interpretation von Ergebnissen aus klinischen Studien (Efficace et al. 2006). Auf dem Niveau von Patientenpopulationen wären noch weitere Studien notwendig, um die Risiken und den Nutzen von verschiedenen Therapieansätzen zu erforschen. Auf dem Niveau der Krankheit kann eine bessere Integration von prognostischen Faktoren in individuelle Studien unvorhergesehenen Assoziationen ergeben, die wiederum zu neuen Einblicken in Möglichkeiten der therapeutischen Intervention führen können (Brundage et al. 2002).

Nach dem von Brundage et al. (2002) durchgeführten Review sind allein im Zeitraum von 1990 bis 2001 887 Studien zur Prognose des NSCLC erschienen. Dabei wurden 169 Prognosefaktoren identifiziert. Die Faktoren betreffen den Tumor selbst (anatomische Ausdehnung, Histologie und genetisch-molekulare Pathologie), den Patienten (klinische Faktoren und grundlegenden biologische Faktoren) sowie die Behandlung (vollständige oder unvollständige Operation) (Gomez de la Cámara et al. 2005).

Die Anzahl der pro Jahr veröffentlichten Studien nahm im genannten Zeitraum stetig zu. Dies deutet auf ein zunehmendes wissenschaftliches Interesse am NSCLC hin. Dennoch blieb die Mortalitätsrate nahezu unverändert (Brundage et al. 2002).

Aus den Studien zu den prognostischen Faktoren ließ sich nicht immer entnehmen, ob ein bestimmter Faktor nicht erwähnt wurde, weil er als nicht wichtig erachtet oder weil er nicht geprüft wurde. In vielen Fällen kann der Umstand, dass keine Signifikanz gefunden wurde, auch auf die zu geringe Fallzahl zurückgeführt werden. Zum Beispiel wäre eine Anzahl von 200 Patienten erforderlich, um einen Unterschied zwischen einer 5-jährigen Überlebensrate von 15 % und 25 % mit 80 %iger Sicherheit auszuschließen (Vansteenkiste et al. 1998).

Nach Brundage et al. (2002) weisen die Studien zu den prognostischen Faktoren neben der oft zu geringen Fallzahl eine Reihe von weiteren Schwächen auf:

1. Die Studien sind äußerst heterogen. So unterscheiden sie sich in der untersuchten Population, Diagnose- und Stadienbestimmung, der Behandlung der Patienten, statistischen Analysen, sowie in den prognostischen Faktoren, die in die Analysen einbezogen wurden. Diese Abweichungen führen zu folgenden Problemen: Selektionsabweichung, niedrige statistische Aussagekraft, widersprüchliche Ergebnisse, Verhinderung von Metaanalysen und Unmöglichkeit den wahren Einfluss von prognostischen Faktoren zu definieren (Buccheri und Ferrigno 1994).
2. Auch die Qualität der veröffentlichten Studien ist sehr unterschiedlich. In einigen werden die Methoden nur unzureichend beschrieben (Watine 1998), was die Interpretation der Ergebnisse erschwert.
3. Wie bereits ausgeführt, finden sich in der gesamten Literatur zahlreiche prognostische Faktoren. Demgegenüber werden in den einzelnen Studien nur wenige prognostische Faktoren wie Stadium, Alter, Geschlecht, Histologie und Tumorgad untersucht.
4. Mit Ausnahme einiger prädiktiver Faktoren finden sich in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse zur prognostischen Kraft der Faktoren. Nur für wenige Faktoren sind die Ergebnisse einheitlich. So ist fast durchgehend der Lymphknotenstatus für die Prognose von Bedeutung. Wie die weiteren Ausführungen zeigen werden, sind jedoch die Ergebnisse für die meisten anderen Faktoren, wie z. B. Geschlecht, Alter oder Histologie, widersprüchlich (siehe Kap. 5.8). In diesem Zusammenhang ist auf die oft zu geringe Fallzahl hinzuweisen, die dazu führt, dass viele Studien statistisch wenig aussagekräftig sind.
5. Nur in wenigen Untersuchungen wird versucht, die in früheren Studien identifizierten Faktoren aufzunehmen oder prädiktive Modelle zu verifizieren.
6. Die mehrdimensionale Natur der Prognose wird häufig nicht beachtet. Neben dem Überleben wurden weitere wichtige Punkte wie Symptomatik, Lebensqualität und Rezidive bisher kaum untersucht (Davidson et al. 1999).
7. Das anfängliche Stadium der Patienten wird zu wenig berücksichtigt.

## 5.2 Alter und Geschlecht der Patienten

Das Patientenkollektiv dieser Studie setzte sich aus 211 Männern (71,3 %) und 85 Frauen (28,7 %) zusammen. Das Alter lag nach dieser Studie im Mittel bei 58,2 Jahre und im Median bei 59 Jahren.

In der Literatur sind die Angaben zum Alter sehr einheitlich und mit der eigenen Studie vergleichbar. So liegen das mittlere bzw. mediane Alter in allen Studien zwischen 57 und 66 Jahren (Battafarano et al. 2002, Betticher et al. 2003, 2006, Birim et al. 2006, Bueno et al. 2000, Çağlayan et al. 2004, Efficace et al. 2006, Fernandes et al. 2003, Fu et al. 1999, Hespanhol et al. 1995, Jazieh et al. 2000, Laohavinij et al. 2004, Marra et al. 2002, Martin et al. 2002, Pasini et al. 2002, Pelletier et al. 2001, Pfannschmidt et al. 2006, Suzuki et al. 1999a, 1999b, Trodella et al. 2004, van Rens et al. 2000, Vansteenkiste et al. 1997, Voltolini et al. 2001).

Wie in der eigenen Studie findet sich in allen in der Literatur veröffentlichten Studien ein Übergewicht der Männer. Dies unterliegt jedoch einer verhältnismäßig hohen Schwankungsbreite von 55 % (Battafarano et al. 2002, Martin et al. 2002), 57 % (Bueno et al. 2000), 58 % (Sun et al. 2006), 59 % (Suzuki et al. 1999a), 60 % (Lee et al. 1999, Pelletier et al. 2001), 63 % (Jeremic et al. 2003, Myrdal et al. 2003, Suzuki et al. 1999b), 64 % (Fernandes et al. 2003, Satouchi et al. 2007), 65 % (Efficace et al. 2006), 67 % (Laohavinij et al. 2004), 75 % (Pfannschmidt et al. 2006), 76 % (Betticher et al. 2003), 77 % (Albain et al. 1991, Betticher et al. 2006), 78 % (Birim et al. 2006), 79,1 % (Fu et al. 1999), 83 % (Voltolini et al. 2001), 84 % (Hespanhol et al. 1995), 86 % (Marra et al. 2002), 90 % (Trodella et al. 2004), 90 % (Çağlayan et al. 2004, Jazieh et al. 2000, Pasini et al. 2002), 91 % (Wigren et al. 1997) bis hin zu 93 % (van Rens et al. 2000, Vansteenkiste et al. 1997).

### 5.3 Histologie

Plattenepithelkarzinome hatten in dieser Studie mit 47,3 % den größten Anteil. An zweiter Stelle standen Adenokarzinome mit einem Anteil von 34,8 %. Eine nennenswerte Rolle spielten noch großzellige Karzinome mit einem Anteil von 12,5 %. Die übrigen Karzinome (undifferenziert, adenosquamös, Mischtumore (Plattenepithel- und Adenokarzinomanteile) sowie bronchioloalveoläre Karzinome) spielten nur eine untergeordnete Rolle.

Auch in der Mehrzahl der seit 1997 veröffentlichten Studien hatten Plattenepithelkarzinome den größten Anteil (Birim et al. 2006, Betticher et al. 2003, 2006, Bueno et al. 2000, Fu et al. 1999, Jazieh et al. 2000, Marra et al. 2002, Pasini et al. 2002, Pfannschmidt et al. 2006, Trodella et al. 2004, van Rens et al. 2000, Wigren et al. 1997). In anderen Studien überwogen dagegen Adenokarzinome (Battafarano et al. 2002, Fernandes et al. 2003, Laohavinij et al. 2004, Pelletier et al. 2001, Sun et al. 2006).

Der prozentuale Anteil der Plattenepithelkarzinome lag zwischen 26 % (Laohavinij et al. 2004) und 68 % (van Rens et al. 2000). Die Rate an Adenokarzinomen schwankte in einem noch größeren Bereich von 8 % (Wigren et al. 1997) bis 60,5 % (Laohavinij et al. 2004). Der Anteil der großzelligen Karzinome lag im Bereich von 1 % (Laohavinij et al. 2004) bis 14 % (Betticher et al. 2003). Bronchioloalveoläre Karzinome, adenosquamöse Karzinome, großzellige Karzinome und schlecht differenzierte Karzinome wurden nur in einem kleinen Teil der oben aufgeführten Studien festgestellt.

### 5.4 TNM-Klassifikation

Das Ausmaß des T-Stadiums als Ausdruck der Tumorerkrankung nahm in dieser Studie vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum operativen Restaging nach neoadjuvanter Therapie hoch signifikant ab. So lag der Anteil der Stadien T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> zusammengefasst initial bei 51,0 % und postoperativ nur noch bei 15,2 %.

Die regionalen Lymphknotenmetastasen nahmen von in diesem Zeitfenster ebenfalls hoch signifikant ab. Ein N<sub>1</sub> bis N<sub>3</sub> Stadium lag initial zusammengefasst bei 78 % und postoperativ bei 40,5 % vor.

Über eine Reduktion des N-Stadiums wurde auch in der Literatur berichtet. So ermittelten Bueno et al. (2000) in 29/103 Fällen (28 %) eine Reduktion des N-Stadiums auf N0 und in 25 Fällen (24 %) auf N1, 49/103 (48 %) verblieben im Stadium N2.

Langner et al. (2003) fanden in 37/40 Fällen (92,5 %) eine Reduktion der TNM-Deskriptoren. 29 Patienten (72,5%) wiesen posttherapeutisch ein günstigeres N-Stadium auf, während es bei 11 Tumoren (27,5%), die sich ganz überwiegend im N2-Stadium befanden, unter der Therapie zu keiner Änderung des Lymphknotenstatus kam. Eine Verschlechterung des Lymphknotenstatus war posttherapeutisch in keinem Fall festzustellen. Ausschlaggebend für diesen therapeutischen Erfolg ist die lokale Strahlentherapie der Lymphknotenstationen.

## **5.5 Stadien**

Die UICC-Tumorstadien nahmen in dieser Studie von der Erstdiagnose bis zur Operation hoch signifikant ab. So hatten die Stadien 3a und 3b zusammengekommen initial noch einen Anteil von 88,5 %, postoperativ aber nur noch von 26,4 %. Nach Langner et al. (2003) zeigte sich bei 28 der 40 operativ behandelten Patienten (70%) nach Abschluss der Therapie im Resektionspräparat ein im Vergleich zum initialen klinischen Staging niedrigeres Tumorstadium.

## **5.6 Lokalisation**

Nach dieser Studie waren weitaus die meisten Karzinome im Oberlappen (66,9 %) oder Unterlappen (19,3 %) lokalisiert. Es folgten Oberlappen/Pancoast (6,1 %), Hauptbronchus (4,7 %), Mittellappen (2,7 %) und Lingula (0,3 %).

Auch in der Mehrzahl der anderen Studien der letzten Jahre waren die meisten Tumore im Oberlappen lokalisiert, gefolgt von Unterlappen und zu einem geringen Teil Mittellappen (Betticher et al. 2003, Betticher et al. 2006, Fernandes et al. 2003, Marra et al. 2002, Vansteenkiste et al. 1997). Basaki et al. (2006) fand einen hohen Teil von 46 % der Tumore im Hilusbereich vor.

In 63,2 % der Fälle der vorliegenden Studie fanden sich die Karzinome auf der rechten Seite und nur in 36,8 % auf der linken Seite. In der Mehrheit der Literaturstudien wird ebenfalls von einem Schwerpunkt auf der rechten Seite berichtet und zwar von 53 % (Basaki et al. 2006), 66 % (Betticher et al. 2003), 71 % (Betticher et al. 2006), 66 % Vansteenkiste et al. (1997). Lediglich in der Studie von Marra et al. (2002) fanden sich nur 47 % der Tumore rechtsseitig.

## **5.7 Behandlung**

Alle Patienten dieser Studie erhielten im Rahmen des neoadjuvanten Konzepts eine präoperative Polychemotherapie in Kombination mit einer Radiatio. Die 296 ausgewerteten Patienten durchliefen den gesamten Therapieweg von Diagnosesicherung über neoadjuvante Chemo-/Strahlentherapie bis zur thoraxchirurgischen Tumoresektion.

Die häufigsten Resektionen waren die des Oberlappens mit einem Anteil von 33,8 %. Es folgten Pneumonektomie (23,3 %), erweiterte Pneumonektomie (14,5 %), Oberlappen-Manschetten- (11,5 %) und Unterlappen-Resektion (10,1 %).

In den einzelnen Studien variierte das Ausmaß der Eingriffe erheblich. So lag der Anteil einer Pneumektomie in einem Bereich zwischen 3 % (Battafarano et al. 2002), 9 % (Jazieh et al. 2000, Pelletier et al. 2001), 20 % (Lee et al. 1999), 25 % (Pfannschmidt et al. 2006) 27 % (Birim et al. 2006), 29 % (Fernandes et al. 2003), 37 % (Bueno et al. 2000), 39 % (Choi et al. 2002), 49 % (Betticher et al. 2003) und 80 % (Vansteenkiste et al. 1997). Bei den übrigen Operationen handelte es sich meist um Lobektomien oder Bilobektomien. Nur ein geringer Anteil hatte Keil- oder Segmentresektionen.

## **5.8 Überlebenswahrscheinlichkeit**

### **5.8.1 Abhängigkeit von Alter und Geschlecht**

Insgesamt sind 194/296 Patienten (65,5 %) dieser Studie bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes verstorben. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war bei den älteren Patienten signifikant geringer.

Die Literaturangaben zu diesem Punkt sind sehr widersprüchlich. Albain et al. (1991), Gomez de la Cámara et al. (2005), Jazieh et al. (2000), Laohavinij et al. (2004), Myrdal et al. (2003), Paesmans et al. (1995) und Pfannschmidt et al. (2006) ermittelten durch multivariate Analyse eine höhere Sterblichkeit bei älteren Patienten. Auch Çağlayan et al. (2004), Cerfolio et al. (2006), Hoang et al. (2005), Jazieh et al. (2000), Lee et al. (1999), Martin et al. (2002), Suzuki et al. (1999a), van Rens et al. (2000) und Wigren et al. (1997) kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass ein höheres Alter mit einer schlechteren Prognose verbunden ist. Der Grund dafür könnte darin liegen, dass jüngere Patienten eine geringere Komorbidität aufweisen als ältere Patienten und eher eine aggressivere Therapie erhalten (Kuo et al. 2000).

Dagegen stellt das Alter nach Basaki et al. (2006), Betticher et al. (2003, 2006), Efficace et al. (2006), Fernandes et al. (2003), Fu et al. (1999), Granetzny et al. (2003), Hespanhol et al. (1995), Jeremic et al. (2003), Langner et al. (2003), Laohavinij et al. (2004), Satouchi et al. (2007) und Suzuki et al. (1999b) keinen wesentlichen Prognoseparameter dar.

Die Männer dieser Studie wiesen im Vergleich zu den Frauen eine geringfügig höhere Sterblichkeit auf. Dieser Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit war jedoch nicht signifikant.

Auch zur Abhängigkeit der Überlebenswahrscheinlichkeit vom Geschlecht finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Nach Basaki et al. (2006), Battafarano et al. (2002), Betticher et al. (2003, 2006), Bueno et al. (2000), Çağlayan et al. (2004), Efficace et al. (2006), Fu et al. (1999), Gomez de la Cámara et al. (2005), Hoang et al. (2005), Jazieh et al. (2000), Laohavinij et al. (2004), Vansteenkiste et al. (1997) und Wigren et al. (1997) stellt das Geschlecht ebenfalls keinen entscheidenden Prognoseparameter dar.



Dagegen sind nach Albain et al. (1991), Birim et al. (2006), Fernandes et al. (2003), Pfannschmidt et al. (2006), Jeremic et al. (2003), Lee et al. (1999), Pasini et al. (2002), Satouchi et al. (2007), Sun et al. (2006) und Suzuki et al. (1999a, 1999b) das männliche Geschlecht mit einer geringeren Überlebenszeit verbunden. Dieses Ergebnis ergab sich nach einer univariaten und auch einer multivariaten Analyse. Hespanhol et al. (1995) und Paesmans et al. (1995) fanden nach univariater Analyse keinen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Überlebenszeit, wohl aber nach multivariater. Nach Martin et al. (2002) verhielt es sich genau umgekehrt.

Cerfolio et al. (2006), Moore et al. (2004) und Visbal et al. (2004) untersuchten in Studien mit größeren Fallzahlen von  $n=1085$ ,  $n=7553$  und  $n=4618$  speziell die Geschlechtsabhängigkeit der Überlebensrate. In allen Studien wurde eine höhere Überlebensrate der Frauen festgestellt.

### **5.8.2 Abhängigkeit von der Histologie**

Am höchsten war die Überlebenswahrscheinlichkeit in der vorliegenden Studie zum Zeitpunkt 8 Jahre bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (29 %), gefolgt von Patienten mit großzelligen Karzinomen (25 %) und schließlich mit Adenokarzinomen (15 %). Zu den übrigen Histologien war aufgrund der geringen Fallzahl keine Aussage möglich. Der Zusammenhang zwischen Überlebenswahrscheinlichkeit und Histologie war schwach signifikant.

Auch zur Abhängigkeit der Überlebenswahrscheinlichkeit von der Histologie sind die Angaben in der Literatur widersprüchlich. Gomez de la Cámara et al. (2005), Pasini et al. (2002), Pfannschmidt et al. (2006), Satouchi et al. (2007) und Sun et al. (2006) ermittelten ebenfalls einen Zusammenhang mit der Histologie. Cerfolio et al. (2006) und Suzuki et al. (1999a) fanden einen tendenziellen Unterschied.

Battafarano et al. (2002), Betticher et al. (2003, 2006), Bueno et al. (2000), Çağlayan et al. (2004), Efficace et al. (2006), Fernandes et al. (2003), Granetzny et al. (2003), Hespanhol et al. (1995), Hoang et al. (2005), Jazieh et al. (2000), Langner et al. (2003), Laohavinij et al. (2004), Lee et al. (1999), Marra et al. (2002), Paesmans et al. (1995), Pelletier et al. (2001), Suzuki et al. (1999b), Vansteenkiste et al. (1997), Voltolini et al.

(2001) und Wigren et al. (1997) fanden dagegen keinen Zusammenhang mit dem histologischen Tumortyp.

### **5.8.3 Abhängigkeit von der TNM-Klassifikation**

Die Überlebenswahrscheinlichkeit war nach den Ergebnissen dieser Studie unabhängig von dem postoperativen T-Stadium.

Auch hierzu finden sich in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse. Battafarano et al. (2002) (T1 vs. T2), Betticher et al. (2003, 2006) (T1-2 vs. T3), Basaki et al. (2006), Bueno et al. (2000), Çağlayan et al. (2004), Granetzny et al. (2003) und Lee et al. (1999) ermittelten ebenfalls keinen Zusammenhang mit dem T-Stadium.

Pasini et al. (2002), Suzuki et al. (1999a) (T1 vs. T2), Suzuki et al. (1999b) (T1-3 vs. T4) und Marra et al. (2002) (T3 vs. T4) fanden dagegen einen Zusammenhang mit dem T-Stadium. Fu et al. (1999) und Vansteenkiste et al. (1997) ermittelten ebenfalls einen Zusammenhang (T1, T2, T3, T4). Nach van Rens et al. (2000) war die Überlebensrate bei Patienten mit pT1N0M0 signifikant besser als bei denen mit pT2N0M0.

Nach dieser Studie bestand ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der Überlebenswahrscheinlichkeit und dem präoperativen sowie dem postoperativen N-Stadium. Wie in der eigenen Studie wurden auch in den Studien von Fu et al. (1999), Gomez de la Cámara et al. (2005) und Myrdal et al. (2003) signifikante Unterschiede im Überleben ermittelt.

Die Studie von Bueno et al. (2000), die den prädiktiven Wert des Lymphknotenstatus bei Patienten mit nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen im Stadium IIIA (N2) nach Durchführung einer neoadjuvanten Therapie mit anschließender Resektionsbehandlung untersuchten, konnten einen signifikanten Überlebensvorteil für die Gruppe der Patienten mit postoperativem N0-Status bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 36% vs. 9% für Patienten mit persistierendem Lymphknotenbefall (N1 und N2;  $p=0,023$ ) zeigen. Nach van Rens et al. (2000) war die Überlebensrate bei Patienten mit pT3N0M0 signifikant besser als bei denen mit pT3N2M0.

In weiteren Studien wurde zwar eine Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Lymphknotenstatus gefunden, diese erreichte jedoch aufgrund der zu kleinen Fallzahl nicht das

Signifikanzniveau (Basaki et al. 2006, Çağlayan et al. 2004, Langner et al. 2003, Lee et al. 1999).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit war bei den Patienten dieser Studie mit dem postoperativen Stadium  $M_1$  zwar geringer, jedoch nicht signifikant. Bei den Patienten mit einem postoperativen Residualtumor ( $R_1$ ) war die Überlebenswahrscheinlichkeit hoch signifikant niedriger. Einen signifikanten Unterschied ermittelten auch Marra et al. (2002) und Martin (2002) ( $R_0$  vs.  $R_1$  vs.  $R_2$ ). Betticher et al. (2003, 2006) Choi et al. (2002), Fernandes et al. (2003), Suzuki et al. (1999) und Vansteenkiste et al. (1997) fanden ebenfalls einen hoch signifikanten Zusammenhang der Überlebenswahrscheinlichkeit mit einer kompletten Resektion (ja vs. nein).

#### **5.8.4 Abhängigkeit vom Stadium**

Nach dieser Studie war die Überlebenswahrscheinlichkeit unabhängig vom initialen Stadium aber hoch signifikant vom postoperativen Stadium abhängig.

Auch die von Martin et al. (2002), Pelletier et al. (2001) und Pfannschmidt et al. (2006) durchgeführten univariaten Analyse sowie die von Birim et al. (2006), Fernandes et al. (2003) und Myrdal et al. (2003) durchgeführten univariaten und multivariaten Analysen ergaben eine Reduktion der Überlebenszeit mit höherem Stadium. Çağlayan et al. (2004), Hespanhol et al. (1995) und Laohavinij et al. (2004) ermittelten einen hochsignifikanten Unterschied im Vergleich der Stadien IIIB und IV. Einen signifikanten Unterschied ermittelten ebenfalls Suzuki et al. (1999b) (Stadium IIIA vs. IIIB/IV). Jazieh et al. (2000) untersuchten nur Patienten der Stadien I und II und fanden zwischen den beiden Stadien einen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit. Cerfolio et al. (2006) fanden einen hochsignifikanten Unterschied im Vergleich der Stadien I, II und III. Van Rens et al. (2000) ermittelten signifikante Unterschiede im Vergleich der Stadien IA und IB, IIA und IIB sowie IIB und IIIA.

Es fanden sich jedoch auch einige Studien, in denen kein Zusammenhang mit dem Tumorstadium ermittelt werden konnte, so Langner et al. (2003) (Stadium IIIA vs. IIIB) und Hoang et al. (2005) (Stadium IIIB vs. IV). Nach Efficace et al. (2006) war nur eine Tendenz vorhanden (Stadium IIIB vs. IV).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist nach den Ergebnissen dieser Studie signifikant vom Downstaging abhängig.

Trodella et al. (2004) ermittelten ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen Downstaging und Überlebenszeit. Die mediane Überlebenszeit betrug 32,5 Monate für p0-1\*-Stadium und 18,3 Monate für p2-3\*-Stadium (\*=nach neoadjuvanter Therapie).

Betticher et al. (2003) fanden einen hochsignifikanten Zusammenhang der Überlebenszeit mit dem Downstaging der mediastinalen Lymphknoten (N0 vs. N1 vs. N2 bzw. N0-1 vs. N2). Diese lag für Patienten mit pN0-1\* Downstaging nach 3 Jahren bei 61 % und mit pN2\* nur bei 11 %. Die Ergebnisse wurden in einer späteren Studie bestätigt (Betticher et al. 2006). Voltolini et al. (2001) fanden praktisch die gleichen Ergebnisse. Die Überlebenszeit nach 3 Jahren lag für Patienten mit N0-1 Downstaging bei 59 % und mit persistentem N2 bei 0 %. Die vorgenannten Studien sind in Übereinstimmung mit Granetzny et al. (2003), nach denen die histopathologische Regression des mediastinalen Lymphknotenbefalls die größte Bedeutung für das Überleben hat.

In der Studie von Choi et al. (1997) fanden sich zwar Unterschiede in der 5-Jahres-Überlebensrate zwischen den Tumorstadien II (N1) und III (N2), aufgrund der kleinen Fallzahl (n=28) war der Unterschied jedoch nicht signifikant. Elias et al. (1997) (n=34) ermittelten nur eine Tendenz.

#### **5.8.5 Abhängigkeit von der Lokalisation**

Die Überlebenswahrscheinlichkeit war nach dieser Studie unabhängig von der Lokalisation. Der gleiche Ergebnis fanden auch Basaki et al. (2006), Jazieh et al. (2000) und Vansteenkiste et al. (1997).

#### **5.8.6 Abhängigkeit von der Art der Resektion**

Es bestand ein tendenzieller Zusammenhang zwischen Überlebenswahrscheinlichkeit und Resektionsort und -ausmaß.

Ob ein Zusammenhang zwischen der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Resektionsart besteht wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Birim et al. (2006), Bueno et al. (2000), Lee et al. (1999) und Suzuki et al. (1999) fanden ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Überlebenswahrscheinlichkeit und der Art der Resektion. Dagegen

bestand nach Betticher et al. (2003, 2006) (rechte Pneumonektomie vs. andere Resektionsarten), Choi et al. (2002), Vansteenkiste et al. (1997) (Pneumonektomie vs. Lobektomie), Fernandes et al. (2003), Jazieh et al. (2000) und Marra et al. (2002) kein Zusammenhang mit der Resektionsart.

## **5.9 Schlussfolgerung**

Die Arbeit zeigt, wie bereits schon ältere Studien nachweisen, dass dem Tumorstadium (Birim et al. 2006) bzw. dem Downstaging der mediastinalen Lymphknotenmetastasen (Betticher et al. 2003, Bueno et al. 2000, Voltolini et al. 2001) als Prädiktor für das Überleben des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms die höchste Aussagekraft zukommt. Das Downstaging der mediastinalen Lymphknotenmetastasen in einem neoadjuvanten Therapiekonzept ist vorwiegend durch die lokale Radiatio zu erreichen. Die Prognose ist von den präoperativen und postoperativen N-Stadien abhängig, d.h. bei einer N0-Situation deutlich besser als bei einer N1- und insbesondere N2-Situation. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen deckend zu den bisherigen wissenschaftlichen Auswertungen, dass das Ausmaß der Resektion und die histologische Unterdifferenzierung nicht primär für das Überleben eines therapierten NSCLC ausschlaggebend sind.

Auch zahlreiche weitere Faktoren wurden bereits hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Prognose des NSCLC untersucht. Wie jedoch die Auswertung der Literatur ergab, sind die Ergebnisse höchst widersprüchlich (siehe Kap. 5.8). Der Grund dafür liegt in den häufig zu geringen Fallzahlen und den zahlreichen weiteren von Brundage et al. (2002) aufgezählten Schwächen der Studien (siehe Kap. 5.1.). Zudem fehlen noch umfassende Studien, in denen untersucht wird, wie sich die Faktoren am besten zu Stratifikationsmodellen kombinieren lassen (Brundage et al. 2002).

## 6.        **Erweiterte Zusammenfassung**

Ziel der Arbeit war es, zu überprüfen, welchen Stellenwert ein multimodales Konzept in der Behandlung eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) im Stadium IIb und III hat. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden verschiedene Parameter daraufhin untersucht, ob sie für die Überlebenszeit bei Patienten mit NSCLC von prognostischer Bedeutung sind. Hierzu wurden von insgesamt ca. 500 operierten Patienten die Akten von 296 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von 1995 bis 2003 in der Ruhrlandklinik in Essen-Heidhausen in Zusammenarbeit der Universitätsklinik Essen behandelt wurden. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass alle in der Studie ausgewerteten Patienten den gesamten Therapieweg durchlaufen sind, das heißt, die Patienten, die ursprünglich in das neoadjuvante Konzept aufgenommen wurden und im Rahmen der Chemotherapie und/oder Strahlentherapie aus bestimmten Gründen wie Unverträglichkeit, frühes Versterben etc. ausgeschieden sind, wurden nicht weiter verfolgt und nicht in die Auswertung mit aufgenommen. Somit stellen die ausgewählten Patienten ein nur teilweise aussagekräftiges Kollektiv da, um den Erfolg im Sinne der Überlebenszeit eines NSCLC im Stadium IIb, IIIa und IIIb unter einem neoadjuvanten Therapiekonzept darzulegen.

Bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten wurde initial ein NSCLC im Stadium IIb, IIIa und IIIb gesichert, somit war formal eine Kuration möglich und anzustreben. Alle ausgewählten Patienten erhielten im Rahmen eines neoadjuvanten Konzepts eine präoperative Polychemotherapie in Kombination mit einer Radiatio.

Das beobachtete Patientenkollektiv setzte sich aus 211 Männern (71,3 %) und 85 Frauen (28,7 %) zusammen. Das mittlere Alter betrug 58,2 Jahre.

Insgesamt sind 194 von 296 Patienten (65,5 %) dieser Studie bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes verstorben.

Neben der Frage der Überlebenszeit unter neoadjuvanter Therapie im Vergleich zu dem herkömmlichen Vorgehen einer sofortigen Tumorchirurgie ohne Vortherapie sollte in dieser Studie festgestellt werden, welche Parameter die Prognose beeinflussen und verbessern. Wie bereits in zahlreichen Studien dargelegt wurde, hatten die Plattenepithelkarzinome mit 47,3 % den größten Anteil, gefolgt von den Adenokarzinomen und groß-

zelligen Karzinomen. Bezogen auf die Sterblichkeitsunterschiede gab es keine statistische Relevanz, dennoch haben die Patienten mit Plattenepithelkarzinom tendenziell länger postoperativ gelebt als die großzelligen- und Adenokarzinome. Ebenso gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede der initialen Tumormasse, des Geschlechtes und Lokalisation des Primärtumors, wenngleich die T1 und T2- im Vergleich zu T3- und T4-Tumore, Frauen und Patienten mit im OL lokalisierten Tumoren eine längere Überlebenszeit hatten. Das Ausmaß der Tumordinfiltration, die regionalen Lymphknotenmetastasen sowie die Höhe der Tumorstadien nahmen von initial bis postoperativ unter dem neoadjuvanten Konzept hoch signifikant ab.

Ausschlaggebend für die Prognose und damit für die Überlebenszeit der Patienten scheint das Downstaging unter Radiochemotherapie zu sein, insbesondere die Verbesserung des N-Status unter der präoperativen Therapie. So lebten Patienten, die nach der Vortherapie ein N0-Status aufweisen konnten, deutlich länger als Patienten mit einer N1- und N2- Situation. Auch das initiale N-Stadium hat eine statistisch signifikante Bedeutung bezogen auf den Verlauf und die Prognose des Patienten. Betrachtet man sich die Lokalisation des Primärtumors und insbesondere die Art und das Ausmaß der Resektion, so lässt sich zusammengefasst sagen, dass es keine signifikanten Unterschiede gab, tendenziell die Patienten mit einer Lobektomie eine bessere Prognose und längere Überlebenszeit hatten als die Patienten mit Bilobektomie, Pneumonektomie und insbesondere erweiterter Pneumonektomie, was sicherlich auch auf die thoraxchirurgische Leistung zurückzuführen ist. Die meisten Karzinome waren im Oberlappen (66,9 %) oder Unterlappen (19,3 %) lokalisiert. Es folgten Oberlappen/Pancoast (6,1 %), Hauptbronchus (4,7 %), Mittellappen (2,7 %) und Lingula (0,3 %). In 63,2 % der Fälle fanden sich die Karzinome auf der rechten Seite und nur in 36,8 % auf der linken Seite. Die häufigsten Resektionen waren die des Oberlappens mit einem Anteil von 33,8 %. Es folgten Pneumonektomie (23,3 %), erweiterte Pneumonektomie (14,5 %), Oberlappen/ Manschette (11,5 %) und Unterlappenresektion (10,1 %).

Fasst man abschließend statistisch die Ergebnisse zusammen, so war die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant abhängig vom Alter, dem präoperativen sowie dem postoperativen N-Stadium, einem postoperativen Residualtumor ( $R_1$ ), dem postoperativen Stadium und vom Downstaging. Eine Tendenz bestand hinsichtlich Histologie (Über-

leben nach 8 Jahren: Plattenepithelkarzinom 29 %, großzelliges Karzinom 25 %, Adenokarzinom 15 %) und Resektionsort und -ausmaß. Kein signifikanter Zusammenhang bestand hinsichtlich Geschlecht, postoperativem T-Stadium, postoperativen Stadium M<sub>1</sub>, initialem Stadium und Lokalisation.



## 7. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden verschiedene Parameter daraufhin untersucht, ob sie für die Überlebenszeit bei Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) von prognostischer Bedeutung sind. Hierzu wurden von insgesamt ca. 500 operierten Patienten die Akten von 296 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von 1995 bis 2003 in der Ruhrlandklinik in Essen-Heidhausen in Zusammenarbeit der Universitätsklinik Essen behandelt wurden.

Bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten wurde initial ein NSCLC im Stadium IIb, IIIa und IIIb gesichert, somit war formal eine Kuration möglich und anzustreben. Alle ausgewählten Patienten erhielten im Rahmen eines neoadjuvanten Konzepts eine präoperative Polychemotherapie in Kombination mit einer Radiatio.

Das beobachtete Patientenkollektiv setzte sich aus 211 Männern (71,3 %) und 85 Frauen (28,7 %) zusammen. Das mittlere Alter betrug 58,2 Jahre.

Insgesamt sind 194 von 296 Patienten (65,5 %) dieser Studie bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes verstorben.

Ausschlaggebend für die Prognose und damit für die Überlebenszeit der Patienten scheint das Downstagen unter Radiochemotherapie zu sein, insbesondere die Verbesserung des N-Status unter der präoperativen Therapie. So lebten Patienten, die nach der Vortherapie ein N0-Status aufweisen konnten, deutlich länger als Patienten mit einer N1- und N2- Situation. Auch das initiale N-Stadium hat eine statistisch signifikante Bedeutung bezogen auf den Verlauf und die Prognose des Patienten.

Ferner war die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant abhängig vom Alter, dem präoperativen sowie dem postoperativen N-Stadium, einem postoperativen Residualtumor ( $R_1$ ), dem postoperativen Stadium und vom Downstaging. Eine Tendenz bestand hinsichtlich Histologie (Überleben nach 8 Jahren: Plattenepithelkarzinom 29 %, großzelliges Karzinom 25 %, Adenokarzinom 15 %) und Resektionsort und -ausmaß. Kein signifikanter Zusammenhang bestand hinsichtlich Geschlecht, postoperativem T-Stadium, postoperativen Stadium  $M_1$ , initialem Stadium und Lokalisation.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Albain, K.S., Crowley, J.J., LeBlanc, M., Livingston, R.B. (1990):  
Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: An analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base.  
J. Clin. Oncol. 8, 1563-1574.
2. Albain, K.S., Crowley, J.J., LeBlanc, M., Livingston, R.B. (1991):  
Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience.  
J. Clin. Oncol. 9, 1618-1626.
3. ASCO (1997):  
Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small- cell lung cancer. Adopted on May 16 by the American Society of Clinical Oncology.  
J. Clin. Oncol. 15, 2996-3018
4. Basaki, K., Abe, Y., Aoki, M., Kondo, H., Hatayama, Y., Nakaji, S. (2006):  
Prognostic factors for survival in stage III non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy: impact of tumor volume.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 64, 449-454.
5. Battafarano, R.J., Piccirillo, J.F., Meyers, B.F., Hsu, H.S., Guthrie, T.J., Cooper, J.D., Patterson, R.J. (2002):  
Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer.  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 123: 280-287.
6. Betticher, D.C., Hsu Schmitz, S.F., Totsch, M., Hansen, E., Joss, C., von Briel, C., Schmid, R.A., Pless, M., Habicht, J., Roth, A.D., Spiliopoulos, A., Stahel, R., Weder, W., Stupp, R., Egli, F., Furrer, M., Honegger, H., Wernli, M., Cerny, T., Ris, H.B. (2003):  
Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial.  
J. Clin. Oncol. 21, 1752-1759.

7. Betticher, D.C., Hsu Schmitz, S.F., Totsch, M., Hansen, E., Joss, C., von Briel, C., Schmid, R.A., Pless, M., Habicht, J., Roth, A.D., Spiliopoulos, A., Stahel, R., Weder, W., Stupp, R., Egli, F., Furrer, M., Honegger, H., Wernli, M., Cerny, T., Ris, H.B. (2006):  
Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK).  
Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study.  
Br. J. Cancer. 94, 1099-1106.
8. Birim, Ö., Kappetein, A.P., Waleboer, M., Puvimanasinghe, J.P.A., Eijkemans, M.J.C., Steyerberg, E.W., Versteegh, M.I.M., Bogers, A.J.J.C. (2006):  
Long-term survival after non-small cell lung cancer surgery: Development and validation of a prognostic model with a preoperative and postoperative mode.  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 132, 491-498.
9. Braun, J., Dalhoff, K., Ihmann, T. (2006):  
Bronchialkarzinom 2006.  
Online-Publikation; <http://www.bronchialkarzinom2006.de/>
10. Brundage, M.D., Davies, D., Mackillop, W.J. (2002):  
Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress.  
Chest. 122, 1037-1057.
11. Buccheri, G., Ferrigno, D. (1994):  
Prognostic factors in lung cancer: tables and comments.  
Eur. Respir. J. 7, 1350-1364.
12. Bueno, R., Richards, W.G., Swanson, S.J., Jaklitsch, M.T., Lukanich, J.M., Mentzer, S.J., Sugarbaker, D.J. (2000):  
Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival.  
Ann. Thorac. Surg. 70, 1826-1831.
13. Çağlayan, B., Fidan, A., Salepci, B., Kiral, N., Torun, E., Salepci, T., Mayadagli, A. (2004):  
Effects of prognostic factors and treatment on survival in advanced non-small cell lung cancer.  
Tuberk. Toraks. 52, 323-332.

14. Cerfolio, R.J., Bryant, A.S., Scott, E., Sharma, M., Robert, F., Spencer, S.A., Garver, R.I. (2006):  
Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men.  
Chest. 130, 1796-1802.
15. Choi, N.C., Carey, R.W., Daly, W., Mathisen, D., Wain, J., Wright, C., Lynch, T., Grossbard, M., Grillo, H. (1997):  
Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer.  
J. Clin. Oncol. 15, 712-722.
16. Choi, Y.S., Shim, Y.M., Kim, J., Kim, K. (2002):  
Recurrence-free survival and prognostic factors in resected pN2 non-small cell lung cancer.  
Eur. J. Cardiothorac. Surg. 22, 695-700.
17. Curran, W.J.jr (2000):  
Radiotherapy for locally advanced lung cancer: An overview.  
In: Pass, H.I., Mitchell, J.B., Johnson, D.H., Turrisi, A.T., Minna, J.D. (eds.) Lung cancer – Principles and practices. 2. ed. S 823-828.  
Philadelphia, Lippincott: Williams & Wilkins
18. Davidson, J.R., Brundage, M.D., Feldman-Stewart, D. (1999):  
Lung cancer treatment decisions: patients' desires for participation and information. Psychooncol. 8, 511-520.
19. Deutsche Krebsgesellschaft (Hrsg.) (1999):  
Qualitätssicherung in der Onkologie – Interdisziplinäre Leitlinien 1999: Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen. München, Bern, Wien, New York: S 59-66.
20. Deutsche Krebsgesellschaft (2004):  
Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms.  
Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft.  
Aktualisierung 2004.

21. Eberhardt, W., Wilke H., Stamatis G., Stuschke, M., Harstrick, A., Menker, H., Krause, B., Müeller, M.R., Stahl, M., Flasshove, M., Budach, V., Greschuchna, D., Konietzko, N., Sack, H., Seeber, S. (1998):  
Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small cell lung cancer: mature results of a phase II trial.  
J. Clin. Oncol. 16, 622-634.
22. Eberhardt, W., Stamatis, G., Pöttgen, C. (2004):  
Surgery after multimodality treatment for non-small cell lung cancer.  
Lung Cancer 45 (Suppl. 2) S107-S112.
23. Efficace, F., Bottomley, A., Smit, E.F., Lianes, P., Legrand, C., Debruyne, C., Schramel, F., Smit, H.J., Gaafar, R., Biesma, B., Manegold, C., Coens, C., Giaccone, G., Van Meerbeeck, J. (2006):  
The EORTC Lung Cancer Group and Quality of Life Unit.  
Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975.  
Ann. Oncol. 17, 1698-1704.
24. Elias, A.D., Skarin, A.T., Leong, T., Mentzer, S., Strauss, G., Lynch, T., Shulman, L., Jacobs, C., Abner, A., Baldini, E.H., Frei, E. 3rd, Sugarbaker, D.J. (1997):  
Neoadjuvant therapy for surgically staged IIIA N2 non-small cell lung cancer (NSCLC).  
Lung. Cancer 17, 147-161.
25. Erasmus, J.J., McAdams, H.P., Patz, E.F. (1999):  
Non-small cell lung cancer: FDG-PET imaging.  
J. Thorac. Imag. 14, 247-256.
26. Fernandes, O.J., Almgren, S.O., Thaning, L., Filbey, D., Helsing, M., Karlsson, M., Magnusson, A., Souza, D. (2003):  
Prognostic factors for the survival of surgically treated patients for non-small cell lung cancer.  
Acta Oncol. 42, 338-341.

27. Fu, X.L., Zhu, X.Z., Shi, D.R., Xiu, L.Z., Wang, L.J., Zhao, S., Qian, H., Lu, H.F., Xiang, Y.B., Jiang, G.L.( 1999):  
Study of prognostic predictors for non-small cell lung cancer.  
Lung. Cancer 23, 143-152.
28. Gomez de la Cámara, A., López-Encuentra, A., Ferrando, P. (2005):  
Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of  
Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S).  
Heterogeneity of prognostic profiles in non-small cell lung cancer: too many  
variables but a few relevant.  
Eur. J. Epidemiol. 20, 907-914.
29. Granetzny, A., Striehn, E., Bosse, U., Wagner, W., Koch, O., Vogt, U., Froeschle, P., Klinke, F. (2003):  
A phase II single-institution study of neoadjuvant stage IIIA/B chemotherapy and  
radiochemotherapy in non-small cell lung cancer.  
Ann. Thorac. Surg. 75, 1107-1112.
30. Hespanhol, V., Queiroga, H, Magalhaes, A., Santos, A.R., Coelho, M., Marques, A. (1995):  
Survival predictors in advanced non-small cell lung cancer.  
Lung. Cancer 13, 253-267.
31. Hoang, T., Xu, R., Schiller, J.H., Bonomi, P., Johnson, D.H. (2005):  
Clinical model to predict survival in chemonaive patients with advanced non-  
small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based  
on eastern cooperative oncology group data.  
J. Clin. Oncol. 23, 175-183.
32. Hoffmann, H., Bülzebruck, H., Dienemann, H.(2002):  
Chirurgische Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms.  
Onkologe 8, 425-433.
33. Huber, R.M., Schaldorn, A.(2000):  
Multimodale Therapie des Bronchialkarzinom.  
In: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Tumore der Lunge  
und des Mediastinums. S 82-87.  
München, Bern, Wien, New York: W Zuckschwerdt Verlag

34. Huber, R.M. (2006):  
Lungenkarzinom.  
Internist 47, 611-622.
35. Jazieh, A.R., Hussain, M., Howington, J.A., Spencer, H.J., Husain, M., Grismer, J.T., Read, R.C. (2000):  
Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer.  
Ann. Thorac. Surg. 70, 1168-1171.
36. Jeremic, B., Milicic, B., Dagovic, A., Aleksandrovic, J., Nikolic, N. (2003):  
Pretreatment clinical prognostic factors in patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with chemotherapy.  
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 129, 114-122.
37. Kuo, C.W., Chen, Y.M., Chao, J.Y., Tsai, C.M., Perng, R.P. (2000):  
Non-small cell lung cancer in very young and very old patients.  
Chest. 117, 354-357.
38. Langner, K., Thomas, M., Klinke, F., Bosse, U., Heinecke, A., Muller, K.M., Junker, K. (2003):  
Neoadjuvante Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Prognostische Relevanz des „mediastinalen Downstagings“.  
Chirurg 74, 42-49.
39. Laohavinij, S., Maneechavakajorn, J. (2004):  
Prognostic factors for survival in advanced non-small cell lung cancer.  
J. Med. Assoc. Thai. 87, 1056-1064.
40. Lee, J.H., Machtay, M., Kaiser, L.R., Friedberg, J.S., Hahn, S.M., McKenna, M.G., McKenna, W.G. (1999):  
Non-small cell lung cancer: prognostic factors in patients treated with surgery and postoperative radiation therapy.  
Radiology 213, 845-852.

41. Marra, A., Hillejan, L., Pottgen, C., Zaboura, G., Fechner, S., Greschuchna, D., Stamatis, G. (2002):  
Bedeutung der pulmonalen Lymphknotenmetastasierung bei lokal fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen.  
*Pneumologie* 56, 773-780.
42. Martin, J., Ginsberg, R.J., Venkatraman, E.S., Bains, M.S., Downey, R.J., Korst, R.J., Kris, M.G., Rusch, V.W. (2002):  
Long-term results of combined-modality therapy in resectable non-small-cell lung cancer.  
*J. Clin. Oncol.* 20, 1989-1995.
43. Moore, R., Doherty, D., Chamberlain, R., Khuri, F. (2004):  
Sex differences in survival in non-small cell lung cancer patients 1974-1998.  
*Acta Oncol.* 43, 57-64.
44. Mountain, C.F. (1997):  
Revision in the International System for Staging Lung Cancer.  
*Chest.* 111, 1710-1717.
45. Müller-Höcker, J. (2000):  
Pathologie und Molekulargenetik des Lungenkarzinoms.  
In: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Tumore der Lunge und des Mediastinums. S 30-41.  
München, Bern, Wien, New York: W Zuckschwerdt Verlag
46. Myrdal, G., Lambe, M., Gustafsson, G., Nilsson, K., Strahle, E. (2003):  
Survival in primary lung potentially cured by operation: influence of tumor stage and clinical characteristics.  
*Ann. Thorac. Surg.* 75, 356-363
47. Nesbitt, J.C., Putnam, J.B., Walsh, G.L., Roth, J.A., Mountain, C.F. (1995):  
Survival in early-stage non-small cell lung cancer.  
*Ann. Thorac. Surg.* 60, 466-472.



48. Paesmans, M., Sculier, J.P., Libert, P., Bureau, G., Dabouis, G., Thiriaux, J., Michel, J., Van Cutsem, O., Sergysels, R., Mommen, P., Klastersky, J. (1995):  
Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party.  
*J. Clin. Oncol.* 13, 1221-1230.
49. Pasini, F., Pelosi, G., Valduga, F., Durante, E., de Manzoni, G., Zaninelli, M., Terzi, A. (2002):  
Late events and clinical prognostic factors in stage I non small cell lung cancer.  
*Lung. Cancer* 37, 171-177.
50. Pelletier, M.P., Edwardes, M.D., Michel, R.P., Halwani, F., Morin, J.E. (2001):  
Prognostic markers in resectable non-small cell lung cancer: a multivariate analysis.  
*Can. J. Surg.* 44, 180-188.
51. Pfannschmidt, J., Muley, T., Hoffmann, H., Bulzebruck, H., Dienemann, H. (2006)  
Stadienabhängige Prognose nach lokal kompletter Resektion des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms.  
*Dtsch. Med. Wochenschr.* 131, 2643-2648.
52. Robert Koch Institut (2006):  
Krebs in Deutschland: Häufigkeiten und Trends:  
Hrsg.: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregisterin Deutschland e.V.  
5. Ausgabe, Saarbrücken 2006  
Online-Publikation;  
[http://www.rki.de/cln\\_011/nn\\_226978/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Broschuere/kid2006,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/kid2006](http://www.rki.de/cln_011/nn_226978/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Broschuere/kid2006,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/kid2006)
53. Roggli, V.L., Vollmer, R.T., Greenberg, S.D., McGavran, M.H., Spjut, H.J. (1985):  
Yesner R: Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of consecutive cases.  
*Hum. Pathol.* 16, 569-574.

54. Rösler, J.A., Weitowitz, H. (1993):  
Asbesteinwirkung am Arbeitsplatz und Sterblichkeit an bösartigen Tumoren in der Bundesrepublik Deutschland. Schriftenreihe des Hauptverbandes der Gewerblichen Berufsgenossenschaften. Forschungsbericht Asbest VI.
55. Samet, J.M. (1993):  
The epidemiology of lung cancer.  
Chest. 103, 20-29.
56. Satouchi, M., Negoro, S., Funada, Y., Urata, Y., Shimada, T., Yoshimura, S., Kotani, Y., Sakuma, T., Watanabe, H., Adachi, S., Takada, Y., Yatabe, Y., Mitsudomi, T. (2007):  
Predictive factors associated with prolonged survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with gefitinib.  
Br. J. Cancer 96, 1191-1196.
57. Shopland, D.R., Pechacek, T.F., Cullen, J.W. (1990):  
Toward a tobacco-free society.  
Semin. Oncol. 17, 402-412.
58. Spiegelman, D., Maurer, L.H., Ware, J.H., Perry, M.C., Chahinian, A.P., Comis, R., Eaton, W., Zimmer, B., Green, M. (1989):  
Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: An analysis of 1,521 patients.  
J. Clin. Oncol. 7, 344-354.
59. Statistisches Bundesamt (2006):  
Todesursachen in Deutschland: Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen 2005.  
Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2006.  
Online-Publikation; [https://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath= struktur,Warenkorb.csp](https://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,Warenkorb.csp)
60. Sun, Z., Aubry, M.C., Deschamps, C., Marks, R.S., Okuno, S.H., Williams, B.A., Sugimura, H., Pankratz, V.S., Yang, P. (2006):  
Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: an analysis of 5018 hospital- and 712 population-based cases.  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 131, 1014-1020.

61. Suzuki, K., Nagai, K., Yoshida, J., Moriyama, E., Nishimura, M., Takahashi, K., Nishiwaki, Y. (1999a)  
Prognostic factors in clinical stage I non-small cell lung cancer.  
Ann. Thorac. Surg. 67, 927-932.
62. Suzuki, K., Nagai, K., Yoshida, J., Nishimura, M., Takahashi, K., Nishiwaki, Y. (1999b):  
The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical N status.  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 118, 145-153.
63. Thomas, M., Gatzemeier, U., Goerg, R., Matthiessen, W., Morr, H., Schönfeld, N., Ukena, D., Stamatis, G. (2000):  
Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie.  
Pneumologie 54, 361-371.
64. Travis, W.D., Brambilla, E., Müller-Hermelink, H.K., Harris, C.C. (eds) (2004):  
World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press, Lyon
65. Trodella, L., Granone, P., Valente, S., Margaritora, S., Macis, G., Cesario, A., D'Angelillo, R.M., Valentini, V., Corbo, G.M., Porziella, V., Ramella, S., Tonini, G., Galetta, D., Ciresa, M., Vincenzi, B., Cellini, N. (2004):  
Neoadjuvant concurrent radiochemotherapy in locally advanced (IIIA-IIIB) non-small-cell lung cancer: long-term results according to downstaging.  
Ann. Oncol. 15, 389-398.
66. van Rens, M.T, de la Riviere, A.B., Elbers, H.R., van Den Bosch, J.M. (2000):  
Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA.  
Chest. 117, 374-379.
67. Vansteenkiste, J.F., De Leyn, P.R., Deneffe, G.J., Stalpaert, G., Nackaerts, K.L., Lerut, T.E., Demedts, M.G. (1997):  
Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: a study of 140 cases. Leuven Lung Cancer Group.  
Ann. Thorac. Surg. 63, 1441-1450.

68. Vansteenkiste, J.F., De Leyn, P.R., Deneffe, G.J., Lerut, T.E., Demedts, M.G. (1998):  
Clinical prognostic factors in surgically treated stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: analysis of the literature.  
*Lung. Cancer* 19, 3-13.
69. Visbal, A.L., Williams, B.A., Nichols, F.C. III, Marks, R.S., Jett, J.R., Aubry, M.C., Edell, E.S., Wampfler, J.A., Molina, J.R., Yang, P. (2004):  
Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002.  
*Ann. Thorac. Surg.* 78, 209-215.
70. Voltolini, L., Luzzi, L., Ghiribelli, C., Paladini, P., Di Bisceglie, M., Gotti, G. (2001):  
Results of induction chemotherapy followed by surgical resection in patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: the importance of the nodal down-staging after chemotherapy.  
*Eur J Cardiothorac Surg.* 20 1106-1112.
71. Watine, J. (1998):  
Further comments on "A practical prognostic index for inoperable non-small-cell lung cancer": a clinical biologist's point of view.  
*J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 124, 581-583.
72. Wigren, T., Oksanen, H., Kellokumpu-Lehtinen, P. (1997):  
A practical prognostic index for inoperable non-small-cell lung cancer.  
*J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 123, 259-266.
73. Wittekind, C., Meyer, H.J., Bootz, F. (Hrsg) (2002)  
TNM-Klassifikation maligner Tumoren.  
Berlin, Heidelberg, New York: Springer.

## 9. Verzeichnis der Abbildungen

<b>Abb.</b>	<b>Seite</b>
Abb. 1: Schätzung der altersspezifischen Inzidenz in Deutschland 2002: Neuerkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen (Robert Koch Institut 2006).....	9
Abb. 2: Altersverteilung der Patienten .....	27
Abb. 3: Histologie .....	28
Abb. 4: Tumordinfiltration der Karzinome .....	29
Abb. 5: Regionale Lymphknotenmetastasen der Karzinome .....	30
Abb. 6: Fernmetastasen der Karzinome .....	31
Abb. 7: Stadiengruppierung der Karzinome.....	32
Abb. 8: Postoperatives Stadium in Abhängigkeit vom initialen Stadium.....	33
Abb. 9: Lokalisation der Karzinome .....	34
Abb. 10: Resektion der Karzinome .....	35
Abb. 11: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter.....	36
Abb. 12: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	37
Abb. 13: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Histologie .....	38
Abb. 14: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom präoperativen N-Stadium .	39
Abb. 15: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom postoperativen N-Stadium..	40
Abb. 16: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom postoperativen T- Stadium.....	41
Abb. 17: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom postoperativen M-Stadium.	42
Abb. 18: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom postoperativen Residualtumor ( $R_1$ ).....	43
Abb. 19: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom initialen Stadium .....	44
Abb. 20: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom postoperativen Stadium .....	45
Abb. 21: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Downstaging.....	46
Abb. 22: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Lokalisation.....	47
Abb. 23: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Durchführung einer Resektion .....	48

## 10. Verzeichnis der Tabellen

<b>Tab.</b>	<b>Seite</b>
Tab. 1: TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms (Wittekind et al. 2002) .....	7
Tab. 2: Stadieneinteilung, die anatomische Tumorausbreitung des Bronchialkarzinoms, wird unter Berücksichtigung von T, N, M nach den Regeln der UICC klassifiziert (Wittekind et al. 2002) .....	8
Tab. 3: Histologische Formen des Bronchialkarzinoms (Braun et al. 2006) .....	11
Tab. 4: Stadiengerechte Therapie beim nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom .....	18
Tab. 5: Prognose in Abhängigkeit vom Stadium (Mountain 1997, Nesbitt et al. 1995) ....	22
Tab. 6: Alter der Patienten .....	26

## 11. Danksagung

Mein herzlicher Dank richtet sich zuerst an Herrn Prof. Dr. med. Georgios Stamatis, ärztlicher Direktor und Leiter der Thoraxchirurgischen Abteilung sowie Herrn Prof. Dr. med. Helmut Teschler, Leiter der Internistischen Abteilung der Ruhrland-Klinik Essen-Heidhausen für die großzügige Überlassung des Themas, die umfangreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation, sowie für die stets sehr gute und motivierende Betreuung.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Daut, Sekretärin von Herrn Prof. Stamatis, die mit größtem Fleiß und vorbildlicher Zuverlässigkeit die Daten der Patienten verwaltete und mir zur Verfügung stellte.

Ich danke dem gesamten Personal der Ruhrlandklinik, insbesondere den Mitarbeitern des Archivs für die stets freundliche Zusammenarbeit.

Herrn Dr. rer. nat. von Groddeck danke ich für die hervorragenden statistischen Auswertungen und für die Hilfe beim Erstellen der sehr gelungenen Grafiken.

Meinen beiden Freunden und Kollegen Dr. med. Marcus Joest und Dr. med. Peter Herfort sowie Herrn Priv.-Doz. Dr. med. W. Eberhardt danke ich sehr für die stets freundliche und kompetente Hilfe bei fachlichen Fragen, Unterstützung bei den Auswertungen der Patientenakten sowie bei der Durchsicht der Arbeit.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meiner wunderbaren Ehefrau, die mir stets trotz hoher Arbeitsbelastung den Rücken frei hielt, mich immer unterstützte und motivierte, mit mir in hochschwangerem Zustand mit unserem Sohn Felix an vielen Sonntagen Akten durcharbeitete.

Zuletzt danke ich meinen lieben Eltern, die mir meinen gesamten beruflichen Weg ermöglichten.

## 12. Lebenslauf

### Personalien

Name und Vorname: Gunther Öhlschläger  
Wohnort: Wuppertal  
  
Geburtsdatum: 28.6.1965  
Geburtsort: Mannheim  
Nationalität: deutsch  
Familienstand: verheiratet  
Konfession: evangelisch  
Eltern: Käte Öhlschläger, geb. Charbon und Hans Öhlschläger

### Schulischer Werdegang

1971-1975 Grundschule  
1975-1984 Gymnasium

### Zivildienst

1984-1986 Rettungsdienst Rotes Kreuz Weinheim /a.d.Bergstr.

### Universitärer Werdegang

WS 86/87 Immatrikulation für das Studium der Humanmedizin an der  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
SS 1989 Ärztliche Vorprüfung  
SS 1990 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
WS 1992 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
WS/SS 1990/91 2 Auslandsemester an der Universität Wien, Österreich  
WS 1993 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung



**Beruflicher Werdegang**

1992 bis 1993	Praktisches Jahr in der Universitätsklinik Gießen
1993 bis 1995	Arzt im Praktikum in der Internistischen Abteilung der Balserischen Stiftung in Gießen
1995 bis 1996	Vollapprobation, Assistenzarzt in der Kaiserbergklinik in Bad Nauheim
1996 bis 2000	Assistenzarzt in der Pneumologischen Klinik Waldhof-Elgershausen in Greifenstein
2000 bis 2004	Assistenzarzt in der Internistischen Abteilung des Bethesda Krankenhauses Wuppertal
2004 bis 2006	Assistenzarzt in der Pneumologischen Klinik der Kaiserswerther Diakonie Düsseldorf
Seit April 2006	Niederlassung als Pneumologe und Allergologe in Düsseldorf

**Facharztprüfungen**

11. Juli 2002	Anerkennung als Facharzt für Innere Medizin
22. Juli 2004	Anerkennung des Schwerpunktes Pneumologie
12. April 2005	Anerkennung der Zusatzbezeichnung Allergologie